

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrINNOHEP®**

tinzaparine sodique

Solution stérile pour injection sous-cutanée (s.c.)

**Flacon multidose**

10 000 UI anti-Xa/ml

20 000 UI anti-Xa/ml

**Seringue préremplie avec aiguille de sécurité**

2 500 UI anti-Xa/0,25 ml

3 500 UI anti-Xa/0,35 ml

4 500 UI anti-Xa/0,45 ml

8 000 UI anti-Xa/0,4 ml

10 000 UI anti-Xa/0,5 ml

12 000 UI anti-Xa/0,6 ml

14 000 UI anti-Xa/0,7 ml

16 000 UI anti-Xa/0,8 ml

18 000 UI anti-Xa/0,9 ml

Ph. Eur.

Anticoagulant/antithrombotique

LEO Pharma inc.  
6 Adelaide Street East, Suite 200  
Toronto (Ontario)  
M5C 1H6  
www.leo-pharma.ca

Date d'approbation initiale:  
31 décembre 1995

Date de révision : 24 juin 2025

Numéro de contrôle de la présentation : **293628**

® Marque déposée de LEO Pharma A/S utilisée sous licence par LEO Pharma Inc. Canada

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	17
7.1.5 Patients présentant un poids corporel extrême .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	21
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>21</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	21
9.5 Interactions médicament-aliment.....	22

9.6	Interactions médicament- plante médicinale .....	22
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	22
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
10.1	Mode d'action .....	22
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	24
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>25</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>27</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>29</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

INNOHEP® (tinzaparine sodique) est indiqué pour :

- La prévention de la thromboembolie veineuse postopératoire chez les patients subissant une chirurgie orthopédique et les patients subissant une chirurgie générale qui présentent un risque élevé de thromboembolie veineuse postopératoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire.
- La prévention de la coagulation dans les lignes intraveineuses à demeure pour l'hémodialyse et la circulation extracorporelle chez les patients sans risque hémorragique élevé.

innohep® ne peut pas être utilisé de manière interchangeable, unité par unité, avec l'héparine non fractionnée ou d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

#### 1.1 Pédiatrie

La sécurité et l'efficacité d'Innohep® chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Gériatrie

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients âgés de faible poids corporel (p. ex. < 45 kg) et ceux qui sont prédisposés à une diminution de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations rénales et spéciales, Personnes âgées).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à innohep® (tinzaparine sodique) ou à tout ingrédient de la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux - alcool benzylique (lors de l'utilisation de flacons multidoses); ou métabisulfite de sodium (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); ou à tout composant du contenant; ou à d'autres HBPM et/ou à l'héparine. Pour obtenir une liste complète, voir 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».
- Les flacons multidoses d'innohep® contiennent 10 mg/ml d'alcool benzylique comme agent de conservation et **ne doivent pas** être administrés aux enfants de moins de 3 ans, aux prématurés et aux nouveau-nés, en raison du risque de syndrome de respiration haletante.
- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine à médiation immunologique confirmée ou soupçonnée (thrombopénie sévère à apparition retardée), ou chez les patients chez lesquels un test d'agrégation plaquettaire *in vitro* en présence de tinzaparine est positif.
- Endocardite septique aiguë ou subaiguë.
- Hémorragie majeure active ou affections/maladies impliquant un risque accru d'hémorragie (p. ex. insuffisance hépatique sévère, femmes présentant une menace de fausse-couche).
- Hémophilie ou troubles majeurs de la coagulation sanguine.
- Lésions cérébrales aiguës ou accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (sauf en présence d'embolies systémiques).

- Saignement actif provenant d'une lésion locale comme un ulcère aigu (p. ex. gastrique ou duodénal) ou un carcinome ulcératif.
- Hypertension grave non maîtrisée.
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique.
- Lésion ou intervention chirurgicale impliquant le cerveau, la moelle épinière, les yeux ou les oreilles.
- Anesthésie rachidienne/péridurale nécessitant des doses thérapeutiques d'Innohep® (175 UI/kg une fois par jour) en raison d'un risque accru de saignement.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

- **Insuffisance rénale**

Tous les patients atteints d'insuffisance rénale qui ont été traités par HBPM doivent être étroitement surveillés.

La fonction rénale doit être évaluée à l'aide d'une formule basée sur la créatinine sérique pour estimer le niveau de clairance de la créatinine (ClCr).

Il a été démontré que l'administration d'HBPM à des patients atteints d'insuffisance rénale entraîne une prolongation de l'activité anti-Xa, en particulier chez ceux qui présentent une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min), ce qui entraîne un risque accru de saignement. Les données disponibles concernant la tinzaparine ne démontrent aucune accumulation chez les patients présentant des taux de ClCr inférieurs à 20 ml/min. Toutefois, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale grave. Les données disponibles chez les patients présentant un niveau estimé de ClCr inférieur à 20 ml/min sont limitées.

Il convient d'envisager un ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

- **Gériatrie**

Innohep® devrait être utilisé aux doses standards chez les personnes âgées. La prudence est recommandée dans le traitement des patients âgés atteints d'insuffisance rénale (voir Insuffisance rénale).

### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

- **Prévention de la thromboembolie veineuse postopératoire en chirurgie orthopédique**

#### **Chirurgie de la hanche**

Innohep® 50 UI anti-Xa/kg administré par injection sous-cutanée deux heures avant l'intervention chirurgicale, suivi de 50 UI anti-Xa/kg une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

**ou**

Innohep® 75 UI anti-Xa/kg administré après l'intervention par injection sous-cutanée une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

#### **Chirurgie du genou**

Innohep® 75 UI anti-Xa/kg administré après l'intervention par injection sous-cutanée une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

Pour plus de commodité, les seringues préremplies suivantes sont disponibles pour un dosage en fonction du poids corporel :

Dose par seringue	Avant l'intervention 50 UI anti-Xa/kg Poids corporel*	Après l'intervention 75 UI anti-Xa/kg Poids corporel*
2 500 UI anti-Xa	—	—
3 500 UI anti-Xa	70 (60 – 80) kg	70 (60 – 80) kg
4 500 UI anti-Xa	70 (60 – 80) kg	70 (60 – 80) kg

\* La valeur représente le poids moyen  $\pm$  10 kg adapté à la taille de la seringue. Les patients en dehors de ces fourchettes de poids doivent recevoir une dose individuelle.

- **Prévention de la thromboembolie veineuse postopératoire en chirurgie générale**

innohep® 3 500 UI anti-Xa (disponible en seringue préremplie) administré par injection sous-cutanée deux heures avant l'intervention chirurgicale suivi de 3 500 UI anti-Xa une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

- **Traitement de la thrombose veineuse profonde, avec ou sans embolie pulmonaire ou traitement de l'embolie pulmonaire**

La posologie recommandée est de 175 UI anti-Xa/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à la même heure chaque jour. Bien que les essais sur le traitement de la TVP n'incluaient pas de dose quotidienne maximale, peu de patients pesant plus de 105 kg ont été inclus. Par conséquent, la dose quotidienne maximale recommandée d'innohep® est de 18 000 UI anti-Xa/jour. Dans les essais cliniques, les taux plasmatiques d'anti-Xa étaient généralement de l'ordre de <0,3 UI/ml avant l'injection et de <1,8 UI/ml environ 5 heures après l'injection (posologie basée sur le poids corporel), tel que déterminé par un test fonctionnel d'anti-Xa.

Un traitement concomitant par anticoagulants oraux (antagonistes de la vitamine K) est généralement instauré immédiatement. Le traitement par innohep® doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique anticoagulant oral (INR 2,0 à 3,0), généralement dans un délai de 5 jours. La durée moyenne d'administration d'innohep® est de 7 jours.

Il existe des données cliniques publiées documentant un traitement prolongé par innohep® à raison de 175 UI/kg une fois par jour pendant 3 à 6 mois chez des patients présentant une thrombose associée à un cancer. L'utilisation d'innohep® au-delà de 6 mois doit être évaluée en l'absence de données cliniques.

Pour plus de commodité, les seringues préremplies graduées suivantes sont disponibles pour un dosage en fonction du poids corporel (175 UI anti-Xa/kg) :

Poids corporel du patient (kg)	Traitement de la TVP 175 UI anti-Xa/kg par voie s.c. une fois par jour 20 000 UI/ml	
	Dose (UI)	Quantité (ml)
31 à 36	6 000	0,3
37 à 42	7 000	0,35
43 à 48	<b>8 000</b>	<b>0,4</b>
49 à 53	9 000	0,45
54 à 59	<b>10 000</b>	<b>0,5</b>
60 à 65	11 000	0,55
66 à 70	<b>12 000</b>	<b>0,6</b>
71 à 76	13 000	0,65
77 à 82	<b>14 000</b>	<b>0,7</b>
83 à 88	15 000	0,75
89 à 93	<b>16 000</b>	<b>0,8</b>
94 à 99	17 000	0,85
100 à 105	<b>18 000</b>	<b>0,9</b>

- **Anticoagulation de la circulation extracorporelle et hémodialyse**

Tous les patients participant aux essais cliniques étaient atteints d'insuffisance rénale chronique et stables. Les recommandations posologiques suivantes concernent cette population de patients présentant un risque plus faible d'hémorragie.

L'optimisation de la posologie est nécessaire pour chaque patient (différents stimuli de coagulation sont produits par différents circuits et membranes de dialyse, et il existe une variabilité inter-patients).

La dose initiale recommandée est Innohep® 4 500 UI anti-Xa administrée en bolus du côté artériel du dialyseur (ou par voie intraveineuse) au début de la dialyse pendant une séance d'une durée maximale de 4 heures chez les patients ne présentant aucun risque d'hémorragie. Cette dose produit normalement des taux plasmatiques d'anti-Xa compris entre 0,5 et 1,0 UI anti-Xa/ml. Les modifications posologiques doivent tenir compte du résultat de la dialyse précédente et doivent être effectuées en augmentant ou en diminuant la dose par paliers de 500 UI anti-Xa jusqu'à l'obtention d'une dose satisfaisante.

Une dose initiale plus élevée peut être administrée pour les séances de dialyse d'une durée supérieure à 4 heures. Les doses lors des séances de dialyse ultérieures doivent être ajustées si nécessaire.

Chez les patients présentant un risque d'hémorragie, les séances de dialyse peuvent être réalisées en utilisant des doses divisées par deux. Une dose supplémentaire plus faible peut être administrée pendant la dialyse pour les séances d'une durée supérieure à 4 heures. Lors des séances de dialyse ultérieures, la dose doit être ajustée si nécessaire pour atteindre des taux plasmatiques compris entre 0,2 et 0,4 UI anti-Xa/ml.

Aucun anticoagulant ne doit être ajouté au circuit du dialyseur lors de l'utilisation de ce schéma.

- **Pédiatrie**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique.

#### **4.4 Administration**

innohep® (tinzaparine sodique) est administré par injection par voie sous-cutanée ou par voie générale dans le cadre d'une hémodialyse. Il ne doit PAS être administré par injection intramusculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

#### **4.5 Dose oubliée**

Si vous pensez avoir oublié une dose, il est important que vous en parliez à votre médecin ou à votre pharmacien dès que vous vous en rendez compte et que vous obteniez des conseils sur la marche à suivre.

### **5 SURDOSE**

Un surdosage accidentel suite à l'administration d'innohep® (tinzaparine sodique) peut entraîner des complications hémorragiques. innohep® doit être arrêté immédiatement, au moins temporairement, en cas de surdosage important. En raison de la demi-vie relativement courte d'innohep®, les hémorragies mineures peuvent être prises en charge de manière conservatrice après l'arrêt du traitement. Dans les cas plus graves, de la protamine doit être administrée.

L'effet anticoagulant d'Innohep® est inhibé par la protamine. Cet effet peut être largement neutralisé par une injection intraveineuse lente de sulfate de protamine. Chaque mg de sulfate de protamine neutralise environ 100 UI anti-Xa de tinzaparine sodique. Une deuxième perfusion de 0,5 mg de protamine pour 100 UI anti-Xa d'innohep® peut être administrée si le temps de céphaline activée (TCA) mesuré 2 à 4 heures après la première perfusion reste prolongé. Cependant, même avec des doses plus élevées de protamine, le TCA peut rester prolongé dans une plus grande mesure que ce qui est habituellement observé avec l'héparine non fractionnée. L'activité anti-facteur Xa n'est jamais complètement neutralisée (maximum de 60 à 65 % environ).

Des précautions particulières doivent être prises pour éviter un surdosage en sulfate de protamine. L'administration de sulfate de protamine peut provoquer de graves réactions hypotensives et anaphylactoides. Étant donné que des réactions mortelles, ressemblant souvent à une anaphylaxie, ont été rapportées avec le sulfate de protamine, celui-ci ne doit être administré que lorsque le matériel de réanimation et le traitement du choc anaphylactique sont facilement disponibles.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec votre centre antipoison régional.

### **6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

innohep® contient de la tinzaparine sodique dans une solution stérile pour injection sous-cutanée, disponible en seringues unidoses de sécurité, en seringues unidoses graduées de sécurité et en flacons multidoses de 2 ml. Les seringues préremplies ont une aiguille de ½ pouce de calibre 27 (10 000 UI anti-Xa/ml) ou de calibre 29 (20 000 UI anti-Xa/ml).

**Tableau 1. Formes posologiques, teneurs, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.c.)	<p>Solution stérile injectable :</p> <p><b>10 000 UI anti-Xa/ml</b></p> <p>Seringues de sécurité préremplies* (sans agent de conservation) :</p> <p>2 500 UI anti-Xa/0,25 ml</p> <p>3 500 UI anti-Xa/0,35 ml</p> <p>4 500 UI anti-Xa/0,45 ml</p> <p>Flacon multidose (avec agent de conservation) :</p> <p>20 000 UI anti-Xa/2 ml</p> <p><b>20 000 UI anti-Xa/ml</b></p> <p>Seringues de sécurité préremplies* (sans agent de conservation) :</p> <p>8 000 UI anti-Xa/0,4 ml</p> <p>10 000 UI anti-Xa/0,5 ml</p> <p>12 000 UI anti-Xa/0,6 ml</p> <p>14 000 UI anti-Xa/0,7 ml</p> <p>16 000 UI anti-Xa/0,8 ml</p> <p>18 000 UI anti-Xa/0,9 ml</p> <p>Flacon multidose (avec agent de conservation) :</p> <p>40 000 UI anti-Xa/2 ml</p>	<p><b>10 000 UI anti-Xa/ml</b></p> <p>Le flacon multidose contient de l'alcool benzylique (agent de conservation).</p> <p><b>20 000 UI anti-Xa/ml</b></p> <p>Les seringues de sécurité préremplies de 8 000 UI anti-Xa, 10 000 UI anti-Xa, 12 000 UI anti-Xa, 14 000UI anti-Xa, 16 000 UI anti-Xa et 18 000 UI anti-Xa contiennent du métabisulfite de sodium.</p> <p><b>20 000 UI anti-Xa/ml</b></p> <p>Le flacon multidose contient du métabisulfite de sodium et de l'alcool benzylique.</p> <p>Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et emballage.</p>

\* Les seringues de sécurité préremplies ont une aiguille de ½ pouce de calibre 27 (10 000 UI anti-Xa/ml) ou de calibre 29 (20 000 UI anti-Xa/ml).

## Composition

### *seringues unidoses 10 000 UI anti-Xa/ml (sans agent de conservation) :*

<b>Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)</b>	<b>Acétate de sodium trihydraté</b>	<b>Hydroxyde de sodium*</b>	<b>Eau pour injection (pour faire le volume final)</b>
2 500 UI anti-Xa/seringue	1,25 mg	q.s.	0,25 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	1,75 mg	q.s.	0,35 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	2,25 mg	q.s.	0,45 ml

\* quantité suffisante pour l'ajustement du pH; la plage de pH de la solution finale est de 5.0 à 7.5

### *Seringues unidoses 20 000 UI anti-Xa/ml (sans agent de conservation) :*

<b>Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)</b>	<b>Métabisulfite de sodium</b>	<b>Hydroxyde de sodium*</b>	<b>Eau pour injection (pour faire le volume final)</b>
3 500 UI anti-Xa/seringue	0,73 mg	q.s.	0,4 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	0,92 mg	q.s.	0,5 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	1,10 mg	q.s.	0,6 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	1,28 mg	q.s.	0,7 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	1,46 mg	q.s.	0,8 ml
3 500 UI anti-Xa/seringue	1,65 mg	q.s.	0,9 ml

\* quantité suffisante pour l'ajustement du pH; la plage de pH de la solution finale est de 5.0 à 7.5

### *Flacons multidoses 10 000 UI anti-Xa/m (avec agent de conservation) :*

<b>Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)</b>	<b>10 000 UI/ml†</b>
Acétate de sodium trihydraté	5 mg
Alcool benzylique	10 mg
Hydroxyde de sodium	q.s.*
Eau pour injection (pour obtenir le volume final)	jusqu'à 1,0 ml

\* quantité suffisante pour l'ajustement du pH; la plage de pH de la solution finale est de 5.0 à 7.5

† fourni en flacons de 2 ml à raison de 20 000 UI/flacon

**Flacons multidoses 20 000 UI anti-Xa/m (avec agent de conservation) :**

<b>Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)</b>	<b>20 000 UI/ml†</b>
Métabisulfite de sodium	1,83 mg
Alcool benzylique	10 mg
Hydroxyde de sodium	q.s.*
Eau pour injection (pour obtenir le volume final)	jusqu'à 1,0 ml

\* quantité suffisante pour l'ajustement du pH; la plage de pH de la solution finale est de 5.0 à 7.5

† fourni en flacons de 2 ml à raison de 40 000 UI/flacon

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**innohep® (tinzaparine sodique) ne doit PAS être administré par injection intramusculaire en raison du risque d'hématome.**

En raison du risque d'hématome, les injections intramusculaires concomitantes doivent également être évitées.

**innohep® ne peut pas être utilisé de manière interchangeable (unité par unité) avec l'héparine non fractionnée ou d'autres HBPM, car elles diffèrent par leur procédé de fabrication, leur distribution de poids moléculaire, leurs activités anti-Xa et anti-IIa, leurs unités et leurs dosages. Une attention particulière et le respect des instructions d'utilisation de chaque produit spécifique sont requis lors de tout changement de traitement.**

La détermination du pic d'activité anti-Xa dans le plasma de 4 à 6 heures après l'administration est la seule méthode disponible pour surveiller les taux de tinzaparine. Les tests de coagulation de routine ne conviennent pas pour surveiller l'activité anticoagulante de la tinzaparine. L'allongement du TCA n'est pas un test approprié pour surveiller les HBPM (voir Surveillance et tests de laboratoire).

Le capuchon de l'aiguille des seringues préremplies peut contenir du latex (caoutchouc naturel), ce qui pourrait provoquer des réactions allergiques chez les personnes ayant une hypersensibilité au latex.

### **Appareil cardiovasculaire**

- **Utilisation chez les patients porteurs de valvules cardiaques prothétiques**

Des cas de thrombose valvulaire prothétique ont été rapportés chez des patients ayant reçu des HBPM à titre de thromboprophylaxie. Certains de ces patients étaient des femmes enceintes chez lesquelles une thrombose a entraîné la mort de la mère et/ou du fœtus. Les femmes enceintes courent un risque plus élevé de thromboembolie (voir Populations particulières, Femmes enceintes).

## **Système endocrinien et métabolisme**

Toutes les héparines/HBPM non fractionnées peuvent inhiber la sécrétion surrénalienne d'aldostérone, entraînant une hyperkaliémie, en particulier chez les patients présentant un diabète sucré, une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, un taux de potassium plasmatique accru avant le traitement, ou sous traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'élever le potassium plasmatique et qui reçoivent un traitement à long terme par innohep®. Chez les patients à risque, les taux de potassium doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par innohep® et être surveillés régulièrement par la suite. L'hyperkaliémie liée à l'héparine est généralement réversible à l'arrêt du traitement, bien que d'autres approches puissent devoir être envisagées si le traitement par innohep® est considéré comme salvateur (p. ex. diminution de l'apport en potassium, arrêt d'autres médicaments pouvant affecter l'équilibre potassique).

## **Appareil digestif**

innohep® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcérations gastro-intestinales.

## **Système sanguin**

innohep® ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'embolie pulmonaire chez les patients présentant une instabilité hémodynamique grave.

- **Hémorragie**

Des saignements peuvent survenir en association avec l'utilisation d'héparine non fractionnée ou d'HBPM. Comme les autres anticoagulants, innohep® doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie. Des saignements peuvent survenir à n'importe quel site pendant le traitement par innohep®. Une baisse inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle doit conduire à rechercher un site de saignement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragie).

- **Saignement post-chirurgical**

Comme avec tous les agents antithrombotiques, il existe un risque d'hémorragie systémique avec innohep®. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'Innohep® dans le traitement à forte dose de patients récemment opérés. En cas de perte de sang excessive au niveau de la plaie chirurgicale, la première injection d'innohep® doit être différée jusqu'à l'arrêt du saignement.

Une fois le traitement instauré, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter toute complication hémorragique. Cela peut être fait par un examen physique régulier des patients, une observation étroite du drain chirurgical et des mesures périodiques de l'hémoglobine et des déterminations de l'activité anti-Xa.

En cas de saignement mineur, le traitement doit être reporté ou arrêté. Lorsqu'un saignement grave nécessite l'inversion du traitement par innohep®, le sulfate de protamine (solution à 1 %) en perfusion lente neutralisera en grande partie innohep® (voir SURDOSAGE). L'effet du sulfate de protamine doit être surveillé au moyen du TCA.

- **Thrombopénie**

Les thrombopénies, quel que soit leur degré, doivent être étroitement surveillées. Une thrombopénie induite par l'héparine peut survenir lors de l'administration d'innohep®.

*Plaquettes* : La numération plaquettaire doit être mesurée avant le début du traitement et périodiquement par la suite. Une surveillance régulière de la numération plaquettaire s'applique

également au traitement prolongé de la thrombose associée au cancer. La numération plaquettaire se normalisera généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt.

La prudence est recommandée lors de l'administration d'Innohep® à des patients présentant une thrombopénie congénitale ou d'origine médicamenteuse ou des anomalies plaquettaires.

Une prudence particulière est nécessaire lors de l'administration d'Innohep® en cas d'apparition rapide d'une thrombopénie et d'une thrombopénie grave (grade NCI 3 ou 4) (< 50 000/ $\mu$ l). Un résultat positif ou indéterminé aux tests *in vitro* de recherche d'anticorps antiplaquettaires en présence de tinzaparine ou d'autres HBPM et/ou d'héparine contre-indiquerait Innohep®.

- **Thrombocytose**

Comme pour les autres HBPM, l'administration d'Innohep® chez certains patients subissant une intervention chirurgicale (notamment orthopédique) ou présentant un processus inflammatoire concomitant a coïncidé avec une augmentation asymptomatique de la numération plaquettaire. En cas d'augmentation du nombre de plaquettes, Innohep® doit être arrêté, le bénéfice de la poursuite du traitement pour ce patient doit être réévalué par rapport au risque.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Innohep® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance hépatique.

### **Système immunitaire**

**Sensibilité aux sulfites : La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue. La sensibilité aux sulfites est observée plus fréquemment chez les asthmatiques que chez les personnes non asthmatiques. Sinnohep® 20 000 UI anti-Xa/ml en flacons multidoses et Innohep® 20 000 UI anti-Xa/ml en seringues graduées unidoses (8 000 UI anti-Xa/seringue à 18 000 UI anti-Xa/seringue) contient du métabisulfite de sodium, qui peut provoquer des réactions allergiques incluant des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques potentiellement mortels ou moins graves chez certaines personnes sensibles. Cependant, Innohep® 10 000 UI anti-Xa/ml en flacons multidoses et Innohep® 10 000 UI anti-Xa/ml en seringues unidoses (2 500 UI anti-Xa/seringue, 3 500 UI anti-Xa/seringue et 4 500 UI anti-Xa/seringue) ne contiennent pas de métabisulfite de sodium.**

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Innohep® n'a qu'un effet prolongé modéré sur les tests de temps de coagulation tels que le TCA ou le temps de thrombine. Une prolongation cliniquement significative du TCA pendant l'hémodialyse ou le traitement d'une thrombophlébite veineuse profonde aiguë par Innohep® ne doit être utilisée que comme indication de surdosage.

Innohep® est administré par voie sous-cutanée et, par conséquent, le niveau d'activité anti-Xa de chaque patient ne restera pas dans la plage attendue avec de l'héparine non fractionnée administrée par perfusion intraveineuse continue pendant tout l'intervalle de dosage. Dans les études cliniques, les taux plasmatiques maximaux médians d'anti-Xa atteints environ 4 heures après l'administration sous-cutanée de 3 500 UI, 75 UI/kg ou 175 UI/kg étaient respectivement de 0,15, 0,34 et 0,70 UI anti-Xa/ml. Innohep® doit être administré comme indiqué (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Aux doses prophylactiques normales, Innohep® ne modifie pas les tests de coagulation globale – TCA, temps de Quick (TQ) et temps de thrombine (TT). Par conséquent, le traitement ne peut pas être surveillé avec ces tests.

Une numération globulaire complète périodique, y compris la numération plaquettaire et l'hématocrite ou l'hémoglobine, ainsi qu'une recherche de sang occulte dans les selles sont recommandées pendant le traitement par innohep®. Lorsqu'innohep® est administré aux doses thérapeutiques recommandées, les tests d'anticoagulation de routine comme le TQ et le TCA sont des mesures relativement peu sensibles de l'activité d'innohep® et ne conviennent donc pas à la surveillance.

Les mesures des activités anti-Xa et anti-IIa dans le plasma servent de substituts aux concentrations des molécules qui contiennent le site de liaison de haute affinité pour l'antithrombine. La surveillance des patients basée sur l'activité anti-Xa n'est généralement pas conseillée.

La fonction rénale doit être évaluée avec la formule de Cockcroft-Gault pour estimer le niveau de clairance de la créatinine.

Étant donné que l'utilisation d'Innohep® peut être associée à une augmentation des transaminases hépatiques, cette observation doit être prise en compte lors de l'évaluation des tests de la fonction hépatique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hépatique).

### **Considérations peropératoires**

- **Hématomes rachidiens/épiduraux**

La prudence est recommandée lors de la réalisation d'une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou d'une ponction lombaire chez les patients recevant des doses prophylactiques d'innohep® en raison du risque d'hématomes périduraux/rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente.

Le risque de ces événements peut être plus élevé lors de l'utilisation de cathéters périduraux à demeure postopératoires ou de l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs plaquettaires ou autres médicaments affectant la coagulation. Le risque d'hématome rachidien semble être augmenté en cas de ponction péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée, d'antécédents de chirurgie rachidienne ou de déformation rachidienne. innohep® ne doit être administré après une anesthésie rachidienne/péridurale que si l'anesthésiste considère que la ponction rachidienne/péridurale n'est pas compliquée. Il convient d'envisager de retarder la dose suivante de 24 heures si la piqûre a provoqué un traumatisme.

Un délai minimum de 12 heures doit être respecté entre la dernière dose prophylactique et la mise en place de l'aiguille ou du cathéter. Pour les techniques continues, un délai similaire doit être observé avant de retirer le cathéter.

Chez les patients recevant des doses thérapeutiques (175 UI/kg), innohep® doit être arrêté au moins 24 heures avant la réalisation de l'anesthésie neuraxiale.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, des considérations cliniques supplémentaires sont nécessaires; il faut envisager de doubler le délai entre l'administration d'innohep® et le retrait d'un cathéter.

Il n'est pas possible de formuler une recommandation spécifique quant au moment opportun pour une dose ultérieure d'HBPM après le retrait du cathéter. Le moment de l'administration de la dose suivante doit être basé sur une évaluation risque-bénéfice prenant en compte à la fois le risque de thrombose et le risque de saignement dans le contexte de l'intervention et les facteurs de risque du patient.

Une surveillance continue doit être exercée pour détecter tout signe et symptôme de déficience neurologique comme des maux de dos médians, des déficits sensoriels et moteurs (engourdissement ou faiblesse des membres inférieurs), un dysfonctionnement intestinal et/ou vésical.

Les patients doivent être priés d'aviser immédiatement leur médecin s'ils présentent l'un des signes ou symptômes ci-dessus. Si des signes ou des symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, un diagnostic et un traitement urgents, y compris une décompression de la moelle épinière, doivent être instaurés immédiatement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragie).

L'utilisation concomitante d'un blocage neuraxial et d'un traitement anticoagulant est une décision clinique qui doit être prise après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques pour chaque patient, dans les situations suivantes :

- chez les patients déjà traités par anticoagulants, les bénéfices d'un blocage neuraxial doivent être soigneusement soupesés en fonction des risques;
- chez les patients devant subir une intervention chirurgicale élective avec blocage neuraxial, les bénéfices du traitement anticoagulant doivent être soigneusement soupesés en fonction des risques.
- **Sélection des patients en chirurgie générale**

Les patients en chirurgie générale, qui présentent un ou plusieurs des facteurs de risque suivants, courent un risque élevé de thromboembolie veineuse postopératoire : antécédents de thromboembolie veineuse, varices, obésité, insuffisance cardiaque, cancer, fracture antérieure des os longs d'un membre inférieur, repos au lit plus de 5 jours avant la chirurgie, durée prévue de l'intervention chirurgicale supérieure à 30 minutes et âge de 60 ans ou plus.

#### **Fonction rénale**

La prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min). Bien que la surveillance de l'activité anti-Xa soit la mesure la plus appropriée des effets pharmacodynamiques d'Innohep®, elle reste un mauvais prédicteur du risque hémorragique, néanmoins la surveillance de l'activité anti-facteur Xa peut être envisagée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min).

Chez les patients traités par tinzaparine sodique (175 UI/kg) pour une thrombose veineuse profonde (TVP), une analyse pharmacocinétique (PK) de population a déterminé que la clairance de la tinzaparine sodique basée sur l'activité anti-Xa était liée à la ClCr calculée selon l'équation de Cockcroft-Gault. Cette analyse pharmacocinétique a montré une réduction de la clairance de la tinzaparine sodique modérée (30 à 50 ml/min) et sévère (<30 ml/min). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère affichaient une réduction de la clairance de la tinzaparine sodique par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (>80 ml/min). Cependant, les données disponibles ne démontrent aucune accumulation chez les patients ayant des niveaux de ClCr inférieurs à 20 ml/min. Les données disponibles chez les patients présentant un niveau estimé de ClCr inférieur à 20 ml/min sont limitées.

#### **Santé reproductive : Potentiel des hommes et des femmes**

##### **• Fertilité**

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.

##### **• Risque tératogène**

Une grande quantité de données chez des femmes enceintes (plus de 2 200 issues de grossesse) n'indiquent aucune toxicité malformative ni fœtale/néonatale de la tinzaparine.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les flacons multidoses de 2 ml d'Innohep® (10 000 UI anti-Xa/ml et 20 000 UI anti-Xa/ml) contiennent 20 mg d'alcool benzylique comme agent de conservation (10 mg d'alcool benzylique par ml). L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. Des cas de « syndrome de respiration haletante » mortel ont été rapportés dans les publications, survenant chez des prématurés et des nouveau-nés lorsque de grandes quantités (99 à 404 mg/kg/jour) d'alcool benzylique ont été administrées. Les manifestations de la maladie comprennent : acidose métabolique, détresse respiratoire, respirations haletantes, dysfonctionnement du système nerveux central, convulsions, hémorragies intracrâniennes, hypoactivité, hypotonie, collapsus cardiovasculaire et décès. Ainsi, les flacons multidoses d'Innohep® ayant pour agent de conservation de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisés chez l'enfant. Cet agent de conservation pouvant traverser la barrière placentaire, les formulations Innohep® sans alcool benzylique (seringues) doivent être utilisées pendant la grossesse.

L'utilisation d'Innohep® chez les femmes présentant une menace de fausse couche est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'intervention d'un spécialiste est fortement recommandée en cas de traitement anticoagulant chez les femmes enceintes.

La tinzaparine ne traverse pas la barrière placentaire. Innohep® peut être utilisé pendant tous les trimestres de la grossesse si cela est cliniquement nécessaire. Dans deux études, la tinzaparine a été administrée par voie s.c. et i.v. à des femmes en bonne santé subissant un avortement thérapeutique par deux méthodes différentes. La tinzaparine à raison de 35 UI anti-Xa/kg ou de 40 UI anti-Xa/kg a été comparée à l'héparine non fractionnée (70 UI anti-Xa/kg) et à un groupe témoin recevant un placebo. L'activité anti-Xa dans le plasma de la mère a augmenté en conséquence et aucune activité anti-Xa n'a été trouvée dans le sang du fœtus. L'activité de type héparine a été mesurée dans un test de liaison compétitive et a pu être démontrée dans tous les groupes fœtaux, y compris les groupes témoins. Il n'existe aucune donnée montrant un passage transplacentaire de la tinzaparine.

Les femmes enceintes recevant des anticoagulants, dont Innohep®, présentent un risque accru de saignement. Une hémorragie peut survenir n'importe où et entraîner la mort de la mère et/ou du fœtus. Les femmes enceintes recevant Innohep® doivent être étroitement surveillées. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus et la mère si Innohep® est administré pendant la grossesse.

Des rapports de pharmacovigilance font également mention de thromboses valvulaires prothétiques chez des femmes enceintes porteuses de valvules cardiaques prothétiques lors de l'administration de HBPM à titre de thromboprophylaxie. Ces événements ont conduit à la mort de la mère ou à des interventions chirurgicales.

Les femmes enceintes portant des prothèses valvulaires cardiaques semblent présenter un risque extrêmement élevé de thromboembolie. Une incidence de thromboembolie proche de 30 % a été rapportée chez ces patientes, dans certains cas même avec une anticoagulation apparemment adéquate aux doses thérapeutiques d'HBPM ou d'héparine non fractionnée. Toute tentative d'anticoagulation chez ces patientes ne doit normalement être entreprise que par des médecins possédant une expertise et une expérience documentées dans ce domaine clinique.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si innohep® (tinzaparine sodique) est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions doivent être prises lorsque innohep® est administré aux femmes qui allaitent.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité d'Innohep® chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les patients âgés recevant des HBPM présentent un risque accru de saignement. Il est conseillé d'accorder une attention particulière à la posologie et aux médicaments concomitants, en particulier aux préparations antiplaquettaires. La fonction rénale doit être évaluée et les patients présentant une insuffisance rénale et ceux ayant un faible poids corporel (p. ex. < 45 kg) doit faire l'objet d'une surveillance. Étant donné que la fonction rénale diminue avec l'âge, l'élimination de la tinzaparine sodique peut être réduite chez les patients âgés. innohep® doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

### **7.1.5 Patients présentant un poids corporel extrême**

L'innocuité et l'efficacité des HBPM chez les patients de poids élevé (p. ex. > 120 kg) et de faible poids (p. ex. < 45 kg) n'ont pas été entièrement établies. Une surveillance clinique et biologique individualisée est recommandée chez ces patients.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

D'après les rapports des essais cliniques, les hémorragies, les hématomes et les réactions au point d'injection (comme une irritation, une douleur et une extravasation) sont les effets secondaires les plus fréquemment observés avec innohep® (tinzaparine sodique).

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les événements indésirables rapportés avec innohep® ou l'héparine à une fréquence  $\geq 1$  % dans les essais cliniques menés auprès de patients traités pour TVP proximale et/ou EP sont présentés au tableau 2.

**Tableau 2. Événements indésirables survenant chez  $\geq 1$  % des patients pendant le traitement d'une thrombose veineuse profonde aiguë et/ou d'une EP**

Événement indésirable	Groupe de traitement <sup>1</sup>	
	innohep®, N = 519, n (%)	Héparine, N = 524, n (%)
Infection urinaire	19 (3,7 %)	18 (3,4 %)
Douleurs thoraciques	12 (2,3 %)	8 (1,5 %)
Épistaxis	10 (1,9 %)	7 (1,3 %)
Maux de tête	9 (1,7 %)	9 (1,7 %)
Nausées	9 (1,7 %)	10 (1,9 %)
Hémorragie NSA	8 (1,5 %)	23 (4,4 %)
Dorsalgie	8 (1,5 %)	2 (0,4 %)
Fièvre	8 (1,5 %)	11 (2,1 %)
Douleurs	8 (1,5 %)	7 (1,3 %)
Constipation	7 (1,3 %)	9 (1,7 %)
Éruption cutanée	6 (1,2 %)	8 (1,5 %)
Dyspnée	6 (1,2 %)	9 (1,7 %)
Vomissements	5 (1,0 %)	8 (1,5 %)
Hématurie	5 (1,0 %)	6 (1,1 %)
Douleurs abdominales	4 (0,8 %)	6 (1,1 %)
Diarrhée	3 (0,6 %)	7 (1,3 %)
Anémie	0	7 (1,3 %)

NSA = non spécifié ailleurs

<sup>1</sup> innohep® 175 UI/kg une fois par jour par voie s.c. Bolus i.v. initial d'héparine non fractionnée de 5 000 UI suivi d'une perfusion i.v. continue ajustée à un TCA de 1,5 à 2,5 ou d'un bolus i.v. initial de 50 UI/kg suivi d'une perfusion i.v. continue ajustée à un TCA de 2,0 à 3,0. Dans tous les groupes, le traitement s'est poursuivi pendant environ 6 à 8 jours et tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant par voie oral commençant au cours des 2 à 3 premiers jours.

### Événements indésirables graves observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables graves rapportés à une fréquence  $\geq 1$  % chez 5 000 patients ayant reçu innohep® dans le cadre des essais cliniques sont présentés au tableau 3.

**Tableau 3. Événements indésirables graves associés à innohep® au cours des essais cliniques**

Catégorie	Événement indésirable grave
Lié à un saignement	Anémie (y compris diminution de l'hémoglobine) Hémorragie Hématome

### Hémorragie

Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques peuvent survenir. Les hématomes au point d'injection sont un effet secondaire fréquent d'innohep®, survenant à une fréquence de 5 % ou moins avec des doses (prophylactiques) faibles, de 10 % ou plus avec des doses (thérapeutiques) plus élevées.

L'incidence des complications hémorragiques majeures au cours du traitement par innohep® a été faible et ne différait généralement pas de celle observée avec l'héparine non fractionnée. Dans les essais cliniques, la définition d'un saignement majeur incluait un saignement accompagné d'une diminution  $\geq 2$  g/dl de l'hémoglobine, nécessitant une transfusion de deux unités ou plus de produits sanguins, ou un saignement intracrânien, rétropéritonéal ou dans une prothèse articulaire majeure. Les résultats des essais cliniques pivots pour chaque indication sont présentés au tableau 4.

Les patients recevant innohep® courent un risque de complications hémorragiques majeures lorsque les taux plasmatiques d'anti-Xa approchent 2,0 UI/ml. D'autres facteurs de risque associés aux saignements lors du traitement par héparines comprennent une maladie concomitante grave, une forte consommation chronique d'alcool, l'utilisation de médicaments antiplaquettaires, l'insuffisance rénale, l'âge et éventuellement le sexe féminin. Des pétéchies ou des ecchymoses légères peuvent précéder une hémorragie franche. Le saignement peut aller d'un hématome local mineur à une hémorragie majeure. Une hémorragie peut conduire à une anémie. Les premiers signes de saignement peuvent inclure une épistaxis, une hématurie ou un méléna. Un saignement peut survenir à n'importe quel endroit et peut être difficile à détecter, comme un saignement rétropéritonéal. Des saignements peuvent également survenir au niveau des sites chirurgicaux. Des hémorragies majeures, y compris des hémorragies rétropéritonéales ou intracrâniennes, ont été rapportées en association avec l'utilisation d'innohep®, entraînant dans certains cas une invalidité permanente ou la mort.

Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'HBPM et d'anesthésie rachidienne/péridurale, entraînant une paralysie à long terme ou permanente (incidence 1:45 000) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

**Tableau 4. Événements hémorragiques majeurs dans les essais cliniques pour le traitement de la TVP aiguë et/ou de l'EP, la prophylaxie de la TVP et l'hémodialyse<sup>1</sup>**

Indication	Groupe de traitement (% de fréquence de saignement)	
	innohep <sup>®</sup> , N = 213	Héparine, N = 219
Traitement de la TVP aiguë (avec ou sans EP)	0,5 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>
	<b>innohep<sup>®</sup>, N = 304</b>	<b>Héparine, N = 308</b>
Traitement de l'EP	0,5 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>
	<b>innohep<sup>®4</sup>, N = 715</b>	<b>Warfarine<sup>4</sup>, N = 721</b>
Prévention de la TVP postopératoire en chirurgie orthopédique	0,5 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>
	<b>innohep<sup>®4</sup>, N = 715</b>	<b>Daltéparine<sup>6</sup>, N = 76</b>
Hémodialyse	1,4	1,3

<sup>1</sup> Saignement accompagné d'une diminution  $\geq 2$  g/dl de l'hémoglobine, nécessitant une transfusion de 2 unités ou plus de produits sanguins, ou un saignement intracrânien, rétropéritonéal ou dans une articulation prothétique majeure.

<sup>2</sup> innohep<sup>®</sup> 175 UI/kg une fois par jour par voie s.c. Bolus i.v. initial d'héparine non fractionnée de 5 000 UI suivi d'une perfusion i.v. continue ajustée à un TCA de 1,5 à 2,5 puis d'une perfusion i.v. continue ajustée à un TCA de 2,0 à 3,0. Dans tous les groupes, le traitement s'est poursuivi pendant environ 6 à 8 jours et tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant oral commençant au cours des 2 à 3 premiers jours (p < 0,01).

<sup>2</sup> innohep<sup>®</sup> 175 UI/kg une fois par jour par voie s.c. Bolus i.v. initial d'héparine non fractionnée de 50 UI/kg suivi d'une perfusion i.v. continue ajustée à un TCA de 2,0 à 3,0. Dans tous les groupes, le traitement s'est poursuivi pendant environ 6 à 8 jours et tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant par voie oral commençant au cours des 2 à 3 premiers jours.

<sup>4</sup> innohep<sup>®</sup> 75 UI/kg une fois par jour par voie s.c. à partir de 18 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Warfarine à partir de 10 mg le soir après l'opération et dose ajustée pour maintenir un INR de 2,0 à 3,0. Dans tous les groupes, le traitement s'est poursuivi jusqu'à 14 jours après l'intervention chirurgicale ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence.

<sup>5</sup> L'IC à 95 % pour la différence dans les taux d'événements hémorragiques majeurs (-1,6 %) était de -3,0 %, -0,1 %.

<sup>6</sup> Dose en bolus dans le côté artériel du dialyseur immédiatement avant le début de la dialyse. innohep<sup>®</sup> 4 500 UI pour les dialyses  $\leq 4$  heures ou 6 700 UI pour les dialyses > 4 heures. Daltéparine 5 000 UI pour les dialyses  $\leq 4$  heures ou 35 UI/kg plus 12 UI/kg/heure pour les dialyses > 4 heures.

## Gériatrie

Dans une étude distincte menée auprès de patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'insuffisance rénale, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par innohep<sup>®</sup> (11,5 %) comparativement à ceux traités par HNF (6,3 %). Tous les décès dans le groupe innohep<sup>®</sup> ont été évalués comme « non liés au médicament à l'étude » par les investigateurs.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables rapportés avec innohep<sup>®</sup> ou l'héparine à une fréquence < 1 % dans les essais cliniques sont décrits ci-dessous.

**Sang** : Une thrombopénie (type 1) (y compris une diminution de la numération plaquettaire) a été observée lors de l'utilisation d'Innohep<sup>®</sup>. La thrombocytose est rare.

**Foie :** Une augmentation significative mais transitoire des transaminases hépatiques (AST, ALT et GGT) a été observée avec innohep®. Il s'agit d'une observation commune à tous les membres de la classe des HBPM, ainsi qu'à l'héparine non fractionnée. Cependant, aucune lésion hépatique irréversible et constante n'a été observée. Une normalisation des taux de transaminases peut être attendue dans les 2 à 4 semaines suivant la dernière dose d'innohep®. Le mécanisme associé à l'augmentation des taux de transaminases hépatiques n'a pas été élucidé.

Des augmentations des transaminases sont survenues après plus de trois jours de traitement par innohep® dans les études cliniques. L'augmentation dépend de la dose et a été observée à des doses aussi faibles que 50 UI anti-Xa/kg une fois par jour.

**Système immunitaire :** Les réactions allergiques de tous types et de toutes gravités sont rares mais ont été rapportées. Le traitement doit être immédiatement interrompu au moindre soupçon de réactions graves.

**Peau :** De cas rares de divers types d'éruptions cutanées (telles que érythémateuses et maculopapuleuses), de dermatites (y compris dermatites allergiques et bulbeuses) et de prurit ont été signalés. Dans de rares cas, une nécrose cutanée et de l'urticaire ont été observées.

**Système vasculaire :** Des ecchymoses et un purpura ont été rapportés avec innohep®.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

**Sang :** La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire (type II) se manifeste en grande partie dans les 5 à 14 jours suivant la réception de la première dose. Par ailleurs, une forme à apparition rapide a été décrite chez des patients préalablement exposés à l'héparine. Dans certains cas, une thrombopénie grave induite par l'héparine (type II) à médiation immunologique a été observée, entraînant une thrombose artérielle et/ou veineuse ou une thromboembolie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie). L'incidence est rare, survenant à un taux < 0,1 %. Une augmentation de la numération plaquettaire, asymptomatique et réversible, a été observée. innohep® doit être arrêté dans tous les cas de TIH à médiation immunitaire.

**Système endocrinien et métabolisme :** Un hypoadostéronisme associé à une hyperkaliémie et une acidose métabolique a été rapporté avec les HBPM. Les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale sont à risque.

**Système immunitaire :** Les réactions allergiques de tous types et de toutes gravités ont été rapportées. Des réactions d'hypersensibilité, notamment un œdème de Quincke et des réactions anaphylactoïdes, ont été observées dans de rares cas avec l'héparine non fractionnée et les HBPM. innohep® doit être arrêté chez les patients présentant des réponses allergiques locales ou systémiques.

**Système musculo-squelettique :** Il a été rapporté que l'utilisation d'HBPM sur des périodes prolongées est associée à l'apparition d'ostéopénie/ostéoporose. La fréquence d'apparition avec innohep® est rare.

**Appareil reproducteur :** Des cas de priapisme ont été rapportés.

**Peau :** De rares cas de nécrolyse épidermique toxique (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) ont également été observés.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

innohep® (tinzaparine sodique) doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des anticoagulants oraux, des AINS, notamment : AAS, inhibiteurs plaquettaires, agents thrombolytiques,

antagonistes de la vitamine K, protéine C activée, inhibiteurs directs des facteurs Xa et IIa en raison d'un risque accru de saignement.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

innohep® n'a qu'un effet prolongé modéré sur les tests de temps de coagulation tels que le TCA ou le temps de thrombine. Aux doses prophylactiques normales, innohep® ne modifie pas les tests de coagulation globale – TCA, temps de QuicK (TQ) et temps de thrombine (TT). Par conséquent, le traitement ne peut pas être surveillé avec ces tests.

Puisque l'utilisation d'Innohep® peut être associée à une augmentation des transaminases hépatiques, cette observation doit être prise en compte lors de l'évaluation des tests de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

innohep® (tinzaparine sodique) est une HBPM produite par dépolymérisation enzymatique de l'héparine non fractionnée de la muqueuse intestinale de porc. C'est un mélange hétérogène de chaînes glycosaminoglycanes de polysaccharides sulfatés. Le poids moléculaire moyen en masse varie entre 5 500 et 7 500 daltons. Le pourcentage massique des chaînes inférieures à 2 000 daltons ne dépasse pas 10 %. Le pourcentage massique des chaînes entre 2 000 et 8 000 daltons se situe entre 60 et 72 %. Le pourcentage massique des chaînes supérieures à 8 000 daltons se situe entre 22 et 36 %. La tinzaparine sodique est composée de molécules avec et sans pentasaccharide spécialement caractérisé, qui est le site spécifique de liaison de haute affinité à la protéine plasmatique antithrombine III (AT III). Cette liaison à l'AT III conduit à une inhibition accélérée du facteur Xa. Il en résulte l'effet antithrombotique de la tinzaparine, bien que d'autres mécanismes puissent également être impliqués puisqu'il potentialise l'inhibition de plusieurs facteurs de coagulation activés.

innohep® est un agent antithrombotique avec une activité anti-Xa (70-120 UI/mg) supérieure à l'activité anti-IIa (environ 55 UI/mg). Le rapport activité anti-Xa/anti-IIa pour Innohep est de  $2,0 \pm 0,5$ , alors qu'il est de 1 pour l'héparine non fractionnée.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Ni les doses d'Innohep® ni celles d'héparine ne peuvent être mesurées directement dans la circulation sanguine. Leurs effets sur la coagulation dépendent de la dose. L'héparine non fractionnée est généralement mesurée par la prolongation du CA, bien que l'activité anti-Xa plasmatique puisse également être déterminée. innohep® ne provoque une prolongation de TCA qu'à des doses plus élevées. Dans la plage thérapeutique, les effets d'Innohep® sur l'activité anti-Xa plasmatique peuvent être mesurés comme indication des taux sériques de tinzaparine. Cependant, les essais cliniques n'ont pas démontré de corrélation linéaire entre l'activité anti-Xa et l'effet antithrombotique. Des doses prophylactiques de 75 UI/kg d'innohep® par administration sous-cutanée ont entraîné un pic d'activité anti-Xa de 0,31 à 0,42 UI/ml chez les patients, alors que le rapport moyen du pic de TCA (par rapport à la valeur initiale) était de 1,13 à 1,35. Des doses thérapeutiques de 175 UI anti-Xa/kg ont entraîné un pic d'activité anti-Xa d'environ 0,4 à 1,8 UI/ml et un rapport TCA maximal moyen de 1,71 à 2,63. Les valeurs

du TCA associées à la dose prophylactique ou thérapeutique d'Innohep® sont revenues à la valeur initiale dans les 20 à 28 heures suivant l'administration. Les valeurs du TCA associées aux HBPM sont variables et ne sont pas prédictives de l'efficacité ou de l'innocuité clinique.

### Populations et état pathologiques particuliers

- **Grossesse** : Dans deux études, la tinzaparine a été administrée par voie s.c. et i.v. à des femmes en bonne santé subissant un avortement thérapeutique par deux méthodes différentes. La tinzaparine à raison de 35 UI anti-Xa/kg ou de 40 UI anti-Xa/kg a été comparée à l'héparine non fractionnée (70 UI anti-Xa/kg) et à un groupe témoin recevant un placebo. L'activité anti-Xa dans le plasma de la mère a augmenté en conséquence et aucune activité anti-Xa n'a été trouvée dans le sang du fœtus. L'activité de type héparine a été mesurée dans un test de liaison compétitive et a pu être démontrée dans tous les groupes fœtaux, y compris les groupes témoins. Il n'existe aucune donnée montrant un passage transplacentaire de la tinzaparine.
- **Insuffisance rénale** : Dans une étude internationale, multicentrique, prospective, ouverte, à répartition aléatoire centralisée et en groupes parallèles (IRIS) comparant les doses thérapeutiques d'Innohep® (175 UI anti-Xa/kg une fois par jour; N = 269) et d'héparine non fractionnée (HNF) (N = 268) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou de l'embolie pulmonaire (EP) chez les patients âgés. Tous les patients étaient âgés de 70 ans ou plus (âge moyen pour Innohep® 82,9 ans, plage de 73-101 ans; âge moyen pour l'HNF 82,6 ans, plage de 70-99 ans) et présentaient une insuffisance rénale (patients âgés de ≥ 75 ans avec une ClCr ≤ 60 ml/min; patients âgés de ≥ 70 ans avec une ClCr ≤ 30 ml/min). Des anticoagulants oraux ont été co-administrés avec le médicament à l'étude aux jours 1 à 3 et le traitement a été poursuivi pendant au moins cinq jours et jusqu'à ce que le rapport international normalisé (INR) soit compris entre 2 et 3, pendant deux jours consécutifs. Les patients ont ensuite continué à prendre des anticoagulants oraux seuls et ont été suivis jusqu'au jour 90 ± 5. L'activité anti-Xa a été évaluée dans un sous-ensemble de patients de l'étude IRIS dans le cadre d'un protocole de sous-étude prospective. Au cours d'une analyse préliminaire planifiée de l'innocuité, une différence a été observée dans la mortalité entre les groupes de traitement et l'étude a été arrêtée. Les taux de mortalité toutes causes confondues des patients à J90 ± 5 étaient de 6,3 % (17/268) dans le groupe HNF et de 11,5 % (31/269) dans le groupe Innohep®. Il n'y avait aucune explication claire à cette différence; cependant, la mortalité n'était pas attribuable à une TEV récurrente ou à des saignements. L'étude ayant été arrêtée prématurément, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée de cette étude.
- **Patients atteints de cancer** : Les données sur Innohep® administré en appoint au traitement prolongé de patients atteints de cancer proviennent des essais cliniques publiés de Hull (LITE)<sup>1</sup> et Romera<sup>2</sup>. Dans ces essais cliniques, Innohep® administré à raison de 175 UI/kg par jour a été étudié chez des patients présentant une thrombose associée à un cancer pendant 3 et 6 mois respectivement.

---

<sup>1</sup> Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et coll.; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062–72 <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022>

<sup>2</sup> Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al.; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062–72 <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022>

### 10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la tinzaparine sont déterminées indirectement par les activités anti-Xa et anti-IIa plasmatiques. Après administration sous-cutanée, des augmentations des activités maximales liées à la dose ont été observées de 4 à 6 heures après l'administration sous-cutanée. L'activité anti-Xa est toujours supérieure à l'activité anti-IIa (voir tableau ci-dessous). Les taux plasmatiques d'anti-Xa et d'anti-IIa montrent une corrélation avec le poids corporel ainsi qu'avec la dose administrée.

Dose (UI anti-Xa)	Activité anti-Xa plasmatique maximale (Unités/ml)	Activité anti-IIa plasmatique maximale (Unités/ml)
2 500	0,12	0,02
5 000	0,28	0,03
10 000	0,54	0,08

Les taux plasmatiques d'anti-thrombine III, la numération plaquettaire et le TCA restent essentiellement inchangés après l'administration sous-cutanée de tinzaparine.

Il a été rapporté que les taux d'anti-Xa étaient indécélables dans le plasma 24 heures après de faibles doses de 50 UI anti-Xa/kg dans les études à dose unique et répétée. À des doses plus élevées, 150 UI anti-Xa/kg une fois par jour, une activité anti-Xa plasmatique de 0,15 unité/ml a été rapportée. Cependant, aucun effet d'accumulation cliniquement significatif n'a été observé après une administration sous-cutanée répétée une fois par jour allant jusqu'à 175 UI anti-Xa/kg.

Une corrélation entre l'effet antithrombotique et l'activité anti-Xa a été observée dans des expérimentations animales où l'effet de différentes doses a été déterminé peu de temps après l'administration du médicament. Cependant, cela ne correspond pas à l'augmentation/diminution des concentrations plasmatiques au cours des 24 heures suivant l'administration sous-cutanée chez les patients. Des taux sériques maximaux d'anti-Xa sont recommandés pour surveiller les taux sériques de tinzaparine.

#### Absorption

La biodisponibilité d'Innohep® après injection sous-cutanée est d'environ 90 % chez le sujet sain lorsqu'elle est mesurée en tant qu'activité anti-Xa comparativement à 67 % pour l'activité anti-IIa. La demi-vie d'absorption de l'activité anti-Xa est de 200 minutes et celle de l'activité anti-IIa, de 257 minutes. La longue durée d'action de la tinzaparine est due à son absorption prolongée.

#### Distribution

L'activité anti-Xa plasmatique maximale se produit au bout de 4 à 6 heures environ. L'activité anti-Xa décelable persiste pendant 24 heures après l'injection, malgré des demi-vies d'élimination de l'activité anti-Xa de 82 minutes et de l'activité anti-IIa, de 71 minutes. Aucun signe d'accumulation n'a été observé lorsque Innohep® a été administré une fois par jour pendant cinq jours à la dose de 175 UI anti-Xa/kg. Le volume de distribution de l'activité anti-Xa est de 4 l tandis que celui de l'activité anti-IIa est de 10,9 l. Cette valeur pourrait être plus élevée en raison de la liaison protéique plus élevée des fractions anti-IIa, en particulier au facteur plaquettaire 4.

L'effet de la tinzaparine sur les valeurs du TCA n'est pas uniforme et ne montre généralement un effet dépendant de la dose qu'à des doses supérieures à 5 000 UI anti-Xa.

### **Métabolisme et élimination**

La principale voie d'élimination de la tinzaparine est le rein; il n'y a pas d'élimination hépatique. Contrairement à l'héparine non fractionnée, la tinzaparine n'est pas métabolisée en molécules plus petites suite à sa liaison aux cellules endothéliales.

### **Populations et état pathologiques particuliers**

- **Insuffisance rénale** : La demi-vie de l'activité anti-Xa des HBPM est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale par rapport aux personnes ayant une fonction rénale normale. L'effet de l'insuffisance rénale sur l'activité anti-Xa de la tinzaparine n'a pas été entièrement étudié (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, Rénal, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

### **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

innohep® (tinzaparine sodique) ne doit pas être conservé à une température supérieure à 30 °C.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

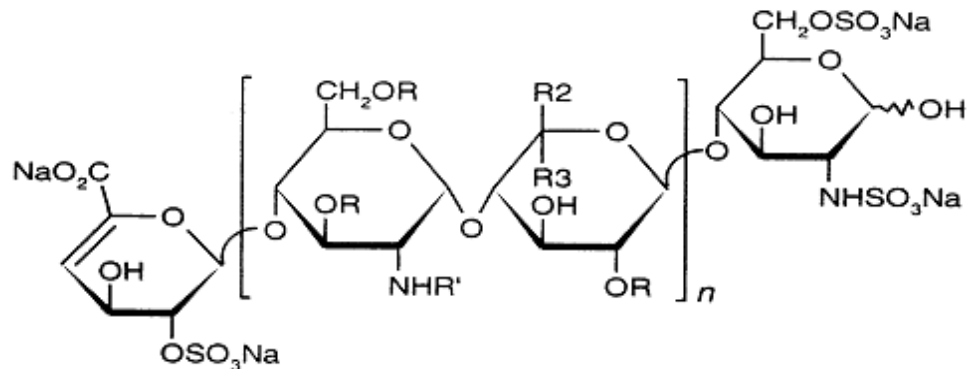
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Tinzaparine sodique

Nom chimique : Polymères de dérivés alternés de D-glycosamine (N-sulfatée ou N-acétylée) et d'acide uronique (acide L-iduronique ou acide D-glucuronique) reliés par des liaisons glycosidiques, les composants étant libérés dans des proportions variables lors d'une hydrolyse complète.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $n = 1$  to 25,  $R = H$  or  $SO_3Na$ ,  $R^1 = H, SO_3Na$  or  $COCH_3$ ,  $R^2 = H$  et  $R^3 = COONa$  ou  $R^2 = COONa$  et  $R^3 = H$   
4 500 + 1 500 daltons (masse moléculaire maximale)

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre blanche ou jaunâtre, librement soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est compris entre 5,5 et 8,0.

Norme pharmaceutique : Muqueuse intestinale porcine

#### Caractéristiques du produit :

Le processus de fabrication de la solution injectable INNOHEP® (indépendamment des différences de composition) est conventionnel puisque tous les ingrédients sont solubles dans l'eau à température ambiante aux concentrations utilisées dans le produit médicamenteux. La préparation à température ambiante évite l'usage de la chaleur. Le pH de la solution est ajusté si nécessaire.

La stérilité de la solution injectable est assurée par une double filtration stérile.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études de toxicologie réalisées ont montré que le risque majeur du traitement par la tinzaparine est la perte de sang, interne ou externe, due à un saignement. L'activité antithrombotique et l'activité anticoagulante de la tinzaparine ont été démontrées chez le rat et le lapin dans trois modèles *in vivo* différents et chez le rat et le chien dans des systèmes modèles *ex vivo*. Ces études ont montré que, comme avec l'héparine non fractionnée, les complications hémorragiques constituent le principal effet secondaire de la tinzaparine. La tinzaparine est essentiellement dépourvue d'effet pharmacologique secondaire significatif. La tinzaparine n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire *in vitro*. Bien que les effets ostéopéniques d'un traitement à long terme n'aient pas été spécifiquement déterminés, le poids des cendres d'os était plus faible chez les rats ayant reçu pendant 52 semaines de la tinzaparine par voie sous-cutanée (25 mg/kg/jour) ou de l'héparine non fractionnée (12,5 mg/kg/jour) par rapport au groupe témoin recevant l'excipient.

**Toxicologie aiguë :** Des souris NMRI et des rats Wistar ont été utilisés dans des études de toxicité à dose unique portant sur la tinzaparine et l'héparine USP administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Les décès observés dans ces études, ainsi que quelques autres signes observés dans toutes les études à dose unique, ont été causés par l'effet pharmacologique exagéré de la tinzaparine, à savoir une perte massive de sang du système circulatoire provoquée par l'effet de la tinzaparine sur le système de coagulation. Aucun autre effet toxique de la tinzaparine n'a été observé, même à des doses extrêmement élevées administrées une seule fois. La DL50 n'a pas été établie après administration sous-cutanée ou intraveineuse.

**Toxicologie à long terme :** Des études à doses répétées ont été réalisées chez le rat et le chien. Deux études de 4 semaines sur l'administration intraveineuse et deux études de 52 semaines sur l'administration sous-cutanée ont été réalisées.

Aucun signe de thrombopénie n'a été observé dans les études à doses répétées. Dans l'étude d'un an menée sur des chiens, seules les femelles ont présenté une teneur plasmatique accrue en triglycérides, en phospholipides et en cholestérol total. L'héparine et les HBPM activent la lipoprotéine lipase et la lipase hépatique, améliorent l'activité lipolytique plasmatique et élèvent les taux plasmatiques d'acides gras libres chez l'humain. On pense que l'effet observé chez les chiennes pourrait refléter ces caractéristiques.

Dans les études à doses répétées, une augmentation du poids de la rate a été observée en relation avec une hématopoïèse extra-médullaire. De plus, une augmentation du poids du foie et des reins a été observée, mais aucun changement histopathologique n'a été constaté dans ces organes. Il a été postulé que l'augmentation du poids du foie pourrait être due au fait que cet organe contient les premiers sites de liaison de la tinzaparine au système réticuloendothélial. Les reins sont le principal organe d'excrétion de l'héparine et des substances apparentées, et l'augmentation du poids des reins est considérée comme une réaction adaptative au traitement.

Les études à doses répétées réalisées chez le rat et le chien permettent de conclure que la tinzaparine a été bien tolérée.

**Mutagénicité :** Dans quatre tests de mutagénicité, la tinzaparine n'a montré aucun signe de dommage chromosomique ou de potentiel mutagène.

**Carcinogénicité** Une enquête sur l'utilisation antérieure d'héparine chez l'humain ou des données de recherche issues d'études animales n'a révélé aucun potentiel oncogène ou cancérigène et la production de tinzaparine n'a pas non plus introduit d'éléments à prendre en considération. De plus, aucune des études toxicologiques mentionnées ci-dessus sur la tinzaparine n'indique un risque cancérigène. Par conséquent, aucune étude de cancérogénicité chez l'animal n'a été réalisée.

**Toxicologie – reproduction et développement** Les études de reproduction ont montré que la tinzaparine n'avait aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles ni sur leur descendance de génération F1. Les études de toxicité fœtale et de tératogénicité n'ont mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène chez le rat et le lapin. Des études de développement périnatal et postnatal ont indiqué que le calcipotriol n'avait aucun effet toxique sur la génération F<sub>1</sub> ou F<sub>2</sub>.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **Prinnohep® Tinzaparine sodique solution stérile pour injection sous-cutanée (s.c.)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **innohep®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**innohep®**.

#### **Pourquoi innohep® est-il utilisé?**

- Pour prévenir la formation de caillots sanguins (thromboembolie veineuse) qui peuvent constituer une complication d'une chirurgie orthopédique ou générale;
- Pour prévenir et traiter les caillots qui ont obstrué un vaisseau sanguin (thrombose veineuse profonde) ou qui se sont formés dans les poumons (embolie pulmonaire);
- Pour empêcher la formation de caillots sanguins dans les lignes de dialyse.

#### **Comment innohep® agit-il?**

**innohep®** agit pour empêcher la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins des patients à risque et est utilisé pour traiter les caillots existants.

#### **Quels sont les ingrédients d'innohep®?**

Ingrédients médicinaux : Tinzaparine sodique (une héparine de bas poids moléculaire).

Ingrédients non médicinaux : Les flacons multidoses d'**innohep® 10 000 UI anti-Xa/ml** contiennent de l'alcool benzylique. Les seringues graduées d'**innohep® 20 000 UI anti-Xa/ml** contiennent du métabisulfite de sodium. Les flacons multidoses d'**innohep® 20 000 UI anti-Xa/ml** contiennent de l'alcool benzylique et du métabisulfite de sodium.

Le capuchon de l'aiguille des seringues préremplies peut contenir du latex.

#### **innohep® est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

##### **Seringues de sécurité préremplies à usage unique :**

<b>10 000 UI anti-Xa/ml</b>		
2 500 UI anti-Xa/0,25 ml	3 500 UI anti-Xa/0,35 ml	4 500 UI anti-Xa/0,45 ml
<b>20 000 UI anti-Xa/ml</b>		
8 000 UI anti-Xa/0,4 ml	12 000 UI anti-Xa/0,6 ml	16 000 UI anti-Xa/0,8 ml
10 000 UI anti-Xa/0,5 ml	14 000 UI anti-Xa/0,7 ml	18 000 UI anti-Xa/0,9 ml

##### **Flacons multidoses : 20 000 UI/2 ml et 40 000 UI/2 ml**

Les seringues ont une aiguille de ½ pouce de calibre 27 (10 000 UI anti-Xa/ml) ou de calibre 29 (20 000 UI anti-Xa/ml).

### **Ne prenez pas innohep® si :**

Ne prenez pas **innohep®** si vous avez ou avez eu l'un des symptômes suivants :

- une allergie à **innohep®** ou à ses ingrédients (p. ex. alcool benzylique, métabisulfite de sodium) ou aux composants du contenant ou à d'autres HBPM et/ou à l'héparine;
- des antécédents de diminution du nombre de plaquettes;
- une infection bactérienne du cœur (endocardite bactérienne);
- un saignement grave, ou si vous souffrez d'affections ou de maladies associées à un risque élevé de saignement;
- un trouble de la coagulation sanguine qui augmente votre risque de saignement;
- un accident vasculaire cérébral (p. ex. accident vasculaire cérébral);
- un ulcère de l'estomac ou de l'intestin ou un cancer ulcératif;
- de l'hypertension artérielle grave et non maîtrisée;
- des troubles oculaires attribuables au diabète ou à des saignements;
- une blessure ou une intervention chirurgicale au cerveau, à la moelle épinière, aux yeux ou aux oreilles;
- une valve cardiaque artificielle;
- une anesthésie rachidienne/péridurale et avez besoin de doses élevées d'**innohep®**, car cela augmente le risque de saignement.

Les flacons multidoses d'**innohep®** contiennent de l'alcool benzylique et ne doivent pas être donnés aux enfants.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre innohep®, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- présentez une maladie du foie ou des reins. Les patients âgés doivent faire contrôler leur fonction rénale par un médecin,
- avez des ulcères d'estomac ou des intestins ou êtes diabétique,
- êtes asthmatique ou avez une sensibilité aux sulfites,
- avez ou avez eu des saignements graves, souffrez d'un problème de santé comportant un risque de saignement ou avez de faibles taux de plaquettes,
- êtes atteint d'hypertension artérielle ou avez subi un accident vasculaire cérébral,
- êtes enceinte, allaitez ou envisagez de devenir enceinte,
- avez une prothèse valvulaire cardiaque,
- êtes allergique au latex (caoutchouc naturel),
- si vous devez consulter un autre médecin ou consulter votre dentiste, assurez-vous absolument de lui dire que vous êtes traité par **innohep®**.

### **Autres mises en garde à connaître :**

**innohep®** ne doit pas être administré par injection intramusculaire.

N'utilisez pas d'autres médicaments par injection intramusculaire pendant que vous utilisez **innohep®**.

L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire, c'est pourquoi les flacons multidoses **innohep®** ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte.

Le métabisulfite de sodium contenu dans **innohep®** peut provoquer une réaction allergique grave chez les asthmatiques ou les personnes sensibles aux sulfites.

**innohep®** doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec innohep® :**

**innohep®** doit être utilisé avec prudence si vous prenez des médicaments pouvant entraîner un risque accru de saignement, comme des anticoagulants oraux, des AINS, y compris l'AAS, des inhibiteurs plaquettaires, des agents thrombolytiques, des antagonistes de la vitamine K, de la protéine C activée et des inhibiteurs directs des facteurs Xa et IIa.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre. Ne prenez aucun médicament autre que ceux prescrits par votre médecin pendant que vous utilisez **innohep®**.

**Comment prendre innohep® :**

**innohep®** doit être injecté juste sous la surface de la peau, c'est-à-dire par voie sous-cutanée (à l'exception de la dialyse).

Chirurgie de la hanche et du genou : Une injection sous-cutanée est réalisée après l'intervention chirurgicale, une fois par jour pendant 7 à 10 jours. Vous pouvez également recevoir une injection 2 heures avant l'intervention chirurgicale.

Chirurgie générale : Une injection sous-cutanée est administrée 2 heures avant l'intervention chirurgicale, suivie d'une injection une fois par jour après l'intervention chirurgicale pendant 7 à 10 jours.

Pour traiter les caillots sanguins : Une dose thérapeutique (175 UI anti-Xa/kg) est administrée une fois par jour généralement pendant 5 à 7 jours. Dans certains cas, un traitement plus long est nécessaire. Le traitement peut durer de 3 à 6 mois. Suivez la période de traitement prescrite par votre médecin. Vous pourrez recevoir simultanément un anticoagulant (pilule). Prenez les deux médicaments comme indiqué.

Pour l'hémodialyse : Une dose unique est administrée dans la tubulure du dialyseur au début d'une séance de dialyse. Les doses lors des séances de dialyse ultérieures sont ajustées si nécessaire. Si vous présentez un risque de saignement, la dialyse est effectuée en utilisant des doses réduites de moitié.

**À domicile :** Suivez attentivement les instructions de votre médecin ou de votre infirmière. Utilisez uniquement la dose prescrite d'**innohep®** pendant la période indiquée par votre médecin.

**Préparation de la dose (à utiliser avec les mains propres) :**

Seringues graduées : Avant d'utiliser cette seringue, vous pourriez devoir ajuster le volume à la quantité prescrite par votre médecin. Pour ajuster la dose, tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement la seringue pour déplacer la bulle d'air vers le haut de la seringue. Appuyez légèrement sur le piston afin d'expulser les bulles d'air hors de la seringue. Continuez à pousser lentement le piston jusqu'à ce que le bord supérieur du bouchon en caoutchouc atteigne la ligne correspondant à votre dose. Suivez les instructions « d'auto-injection » ci-dessous.

Si vous n'avez pas besoin d'ajuster la dose, il n'est pas nécessaire de retirer la bulle d'air présente dans la seringue avant l'injection. Suivez les instructions « d'auto-injection » ci-dessous.

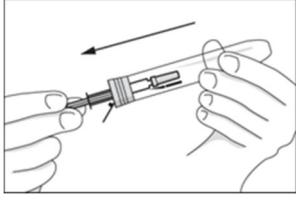
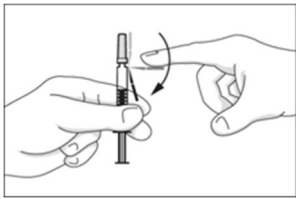
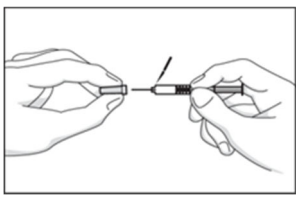
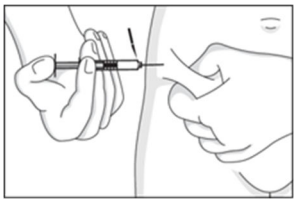
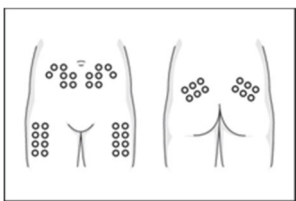
Flacons multidoses : À l'aide d'une seringue de 1 ml avec une aiguille de 1/2 pouce de calibre 27 ou 29, insérez l'aiguille dans le flacon. Retournez le flacon et tirez lentement sur le piston pour aspirer la dose souhaitée. Aspirez davantage si vous voyez une bulle d'air dans la seringue. Tapotez légèrement la

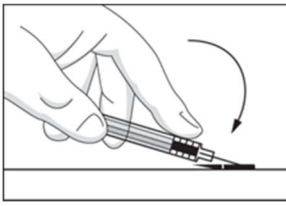
seringue et éliminez soigneusement les bulles d'air en appuyant doucement sur le piston. Vérifiez que vous avez la bonne dose. Si nécessaire, rebouchez l'aiguille jusqu'au moment de l'utiliser.

**Instructions pour l'auto-injection :**

Une technique d'injection appropriée aidera à prévenir la douleur et les ecchymoses au point d'injection. Les seringues de sécurité **innohep**<sup>®</sup> sont conçues pour prévenir les blessures par piqûre d'aiguille. Suivez attentivement ces instructions pour une utilisation correcte du dispositif de sécurité.

Lavez-vous les mains avant d'injecter le médicament. Essayez délicatement (sans frotter) la peau autour du point d'injection, nettoyez-la à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez-la sécher.

1.	Ouvrez le tube de stockage en retournant la languette et en repliant complètement le couvercle coloré. Retirez la seringue et inspectez le contenu de la seringue avant de l'utiliser. Si le médicament est trouble ou contient des particules, ne l'utilisez pas et prenez une autre seringue. Une solution claire à légèrement jaune convient.	
2.	Avant de retirer le capuchon de l'aiguille, pliez le dispositif de sécurité (languette orange) vers le bas et éloignez-le du capuchon de l'aiguille.	
3.	Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans plier l'aiguille. Si nécessaire, ajustez la seringue à la dose prescrite par votre médecin comme décrit précédemment.	
4.	Tenez doucement un pli de peau entre votre pouce et votre index. Avec l'autre main, insérez doucement l'aiguille tout droit (à angle droit) dans le pli cutané. Assurez-vous de ne pas injecter dans le muscle. Assurez-vous que le dispositif de sécurité ne gêne pas.	
5.	Poussez le piston jusqu'en bas et injectez lentement la dose dans le tissu adipeux de la peau. Le site d'injection de prédilection est le bas du ventre. Vous pouvez également injecter sur le côté des cuisses, le bas du dos ou le haut du bras. Évitez la zone du nombril.  Attendez quelques secondes que la solution se répartisse. Retirez délicatement l'aiguille, puis relâchez le pli cutané. À l'aide d'un coton-tige, appliquez une légère pression sur le point d'injection. Choisissez un autre site d'injection la prochaine fois (p. ex. déplacez-vous du côté gauche vers le côté droit de l'abdomen).	

6.	À l'aide du bord d'une surface dure, remontez le dispositif de sécurité par le bas jusqu'à sa position d'origine contre l'aiguille. Placez le dispositif de sécurité à plat contre une surface dure et appuyez fermement sur la seringue jusqu'à ce que l'aiguille s'enclenche dans le dispositif.	
7.	Placez la seringue usagée dans le tube de stockage avec l'aiguille vers le bas et bouchez le tube ou jetez la seringue dans un récipient pour objets tranchants. La seringue est désormais sécurisée. Apportez le tube ou le contenant pour objets tranchants à l'hôpital ou à votre pharmacien pour élimination. Gardez la seringue usagée hors de portée des enfants.	

### Surdosage :

Un surdosage accidentel peut entraîner des saignements qui ne peuvent pas être traités à domicile.

Si vous croyez avoir pris trop de **innohep**<sup>®</sup>, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, ne la doublez pas. Effectuez l'injection suivante comme prévu. Si vous ne savez pas quoi faire, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à innohep<sup>®</sup>?

En prenant **innohep**<sup>®</sup>, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'administration d'**Innohep**<sup>®</sup> peut entraîner des saignements pouvant avoir des conséquences graves, voire potentiellement mortelles. Des accidents vasculaires cérébraux et des hémorragies internes graves ont été rapportés. **innohep**<sup>®</sup> est généralement bien toléré lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi.

Si vous remarquez l'un des effets suivants pendant que vous êtes traité par **innohep**<sup>®</sup>, contactez votre médecin rapidement :

- saignement persistant au site d'injection et/ou provenant de plaies chirurgicales;
- ecchymoses sans cause apparente;
- réactions allergiques;
- d'autres saignements tels qu'un saignement de nez abondant, du sang dans les urines, de la toux ou des vomissements de sang, ou un saignement excessif des gencives lors du brossage des dents;
- décoloration violacée ou rougeâtre ou douleur et ecchymoses autour du site d'injection;
- étourdissements, rythme cardiaque rapide, essoufflement. Ces signes pourraient indiquer que vous avez un saignement interne.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
Événements hémorragiques majeurs (p. ex. sur un site opératoire, accident vasculaire cérébral, sang dans les urines)			√
Réaction allergique (y compris épisode asthmatique sévère)			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé

Canada:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

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

#### Pour en savoir davantage au sujet de innohep®, vous pouvez :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé  
Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.leo-pharma.com/canada](http://www.leo-pharma.com/canada), ou en téléphonant le 1 800 263-4218.

Le présent dépliant a été rédigé par LEO Pharma Inc.

® Marque déposée de LEO Pharma A/S utilisée sous licence par LEO Pharma Inc. Canada.

Dernière révision : 24 juin 2025