

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Prinnohep[®]

tinzaparine sodique

Solution stérile pour injection sous-cutanée

Fiole multidose

10 000 anti-Xa UI/ml

20 000 anti-Xa UI/ml

Seringue préremplie avec dispositif de sûreté

2 500 anti-Xa UI/0,25 ml

3 500 anti-Xa UI/0,35 ml

4 500 anti-Xa UI/0,45 ml

8 000 anti-Xa UI/0,4 ml

10 000 anti-Xa UI/0,5 ml

12 000 anti-Xa UI/0,6 ml

14 000 anti-Xa UI/0,7 ml

16 000 anti-Xa UI/0,8 ml

18 000 anti-Xa UI/0,9 ml

Ph. eur.

anticoagulant et antithrombotique

LEO Pharma Inc.

Thornhill, ON

L3T 7W8

www.leo-pharma.com/canada

Date de révision :

Date d'approbation :

26 mai 2017

Numéro de contrôle de la présentation : **202366**

® Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill, Ontario

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

PrINNOHEP®

tinzaparine sodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection sous-cutanée	<p>Solution stérile pour injection :</p> <p>10 000 UI anti-Xa/ml :</p> <p>Seringues avec dispositif de sûreté préremplies* (sans agent de conservation) :</p> <p>2 500 UI†/0,25 ml; 3 500 UI/0,35 ml et 4 500 UI/0,45 ml</p> <p>Fiole multidose (avec agent de conservation) :</p> <p>20 000 UI/2 ml</p> <p>20 000 UI anti-Xa/ml :</p> <p>Seringues avec dispositif de sûreté préremplies* (sans agent de conservation) :</p> <p>8 000 UI/0,4 ml; 10 000 UI/0,5 ml; 12 000 UI/0,6 ml ; 14 000 UI/0,7 ml; 16 000 UI/0,8 ml; 18 000 UI/0,9 ml</p> <p>Fiole multidose (avec agent de conservation) :</p> <p>40 000 UI/2 ml</p>	<p>La fiole multidose contient du métabisulfite de sodium et de l'alcool benzylique.</p> <p>Les seringues préremplies de 8 000 UI, 10 000 UI, 12 000 UI, 14 000 UI, 16 000 UI et 18 000 UI contiennent du métabisulfite de sodium.</p> <p><i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i></p>

* Les seringues avec dispositif de sûreté préremplies sont munies d'une aiguille de calibre 27 (10 000 UI anti-Xa/ml et 20 000 UI anti-Xa/ml) ou 29 (20 000 UI anti-Xa/ml seulement) de ½ pouce. Toutes les présentations sont exemptes de latex.

† « UI » est l'abréviation de « UI anti-Xa ».

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INNOHEP (tinzaparine sodique) est indiqué pour :

- La prévention de la thromboembolie veineuse postopératoire chez les patients soumis à une chirurgie orthopédique ou à une chirurgie générale qui sont à risque élevé de subir une

thromboembolie veineuse postopératoire (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

- Le traitement de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire.
- La prévention de la formation de caillots dans les lignes de perfusion à demeure des hémodialyses et de la circulation extracorporelle, chez les patients qui ne présentent pas de risque élevé de saignement.

Il n'a pas possible de remplacer INNOHEP, unité pour unité, par une héparine non fractionnée ou par une autre héparine de faible poids moléculaire (HFPM), ou vice-versa (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Gériatrie : On conseille de surveiller étroitement les patients âgés dont le poids corporel est faible (p. ex. < 45 kg) et ceux prédisposés à une diminution du fonctionnement rénal (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et Populations particulières, Gériatrie).

Pédiatrie : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'INNOHEP chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à INNOHEP (tinzaparine sodique); ou à n'importe lequel de ses composants, dont l'alcool benzylique (dans les fioles multidoses) ou le bisulfite de sodium (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); ou à toute autre HFPM ou à l'héparine.
- Les fioles multidoses d'INNOHEP contiennent 10 mg/ml d'alcool benzylique, un agent de conservation, et leur contenu **ne doit pas** être administré aux enfants de moins de trois ans, aux nourrissons prématurés ou aux nouveau-nés, en raison du risque de survenue du syndrome de halètement.
- Antécédents de thrombopénie à médiation immunitaire provoquée par l'héparine (thrombopénie grave d'apparition retardée) confirmée ou soupçonnée ou patients dont un test d'agrégation plaquettaire croisée *in vitro* est positif en présence de tinzaparine.
- Endocardite infectieuse aiguë ou subaiguë.
- Hémorragie active majeure ou trouble ou maladie à risque élevé d'hémorragies (**p. ex. insuffisance hépatique grave, femmes présentant un risque d'avortement spontané**).
- Hémophilie ou troubles majeurs de la coagulation sanguine.

- Accidents cérébraux aigus ou accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (à l'exception des embolies dans le système vasculaire).
- Saignement actif d'une lésion locale, comme un ulcère aigu (p. ex. gastrique ou duodéal), ou carcinome ulcéré.
- Hypertension artérielle grave non maîtrisée.
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique.
- Blessure ou chirurgie intéressant le cerveau, la moelle épinière, les yeux ou les oreilles.
- Anesthésie rachidienne ou péridurale nécessitant des doses thérapeutiques d'INNOHEP (175 UI/kg, une fois par jour), en raison de l'augmentation du risque de saignement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On NE doit PAS administrer INNOHEP (tinzaparine sodique) par injection intramusculaire, en raison du risque d'hématome.

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

Il n'est pas possible de remplacer INNOHEP, unité pour unité, par une héparine non fractionnée ou par une autre HFPM, ou vice-versa, car leur procédé de fabrication, leur distribution du poids moléculaire, leurs activités anti-Xa et anti-IIa, leurs unités et leurs posologies diffèrent. Toute modification au traitement exige une attention particulière et l'observation des directives de chaque produit.

Le dosage de l'activité plasmatique anti-Xa de pointe, de 4 à 6 heures après l'administration, constitue la seule méthode connue servant à mesurer le taux de tinzaparine. Les épreuves de coagulation habituelles ne permettent pas de surveiller l'activité anticoagulante de la tinzaparine. La prolongation de l'aPTT ne constitue pas un contrôle adéquat des HFPM (*cf.* Surveillance et épreuves de laboratoire, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Cardiovasculaire

Utilisation chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques : On a signalé des cas de thromboses dans des prothèses valvulaires chez des patients recevant une HFPM en

thromboprophylaxie. Certains de ces patients étaient des femmes enceintes chez qui la thrombose a causé la mort de la mère, du fœtus ou des deux. Le risque de survenue d'une thromboembolie est plus élevé chez les femmes enceintes que dans la population générale (*cf.* Populations particulières, Femmes enceintes).

Gastro-intestinal

On doit utiliser INNOHEP avec précaution chez les patients qui ont des antécédents d'ulcérations gastro-intestinales.

Hématologique

On ne doit pas utiliser INNOHEP pour le traitement de l'embolie pulmonaire chez des patients présentant une instabilité hémodynamique grave.

Hémorragie : Il est possible que des saignements surviennent lors de l'utilisation d'une héparine non fractionnée ou d'une HFPM. Comme dans le cas d'autres anticoagulants, on doit utiliser INNOHEP très prudemment chez les patients qui présentent un risque élevé d'hémorragie. Pendant un traitement par INNOHEP, des saignements peuvent survenir dans n'importe quelle partie de l'organisme. À la survenue d'une chute imprévue de l'hématocrite ou de la tension artérielle, on doit trouver où le saignement s'est produit (*cf.* EFFETS INDÉSIRABLES, Saignements).

Saignements postopératoires : Comme dans le cas de tous les antithrombotiques, INNOHEP pose un risque de saignement généralisé. On doit utiliser INNOHEP avec prudence pour le traitement à fortes doses de patients récemment opérés. En présence d'une perte de sang excessive de la plaie chirurgicale, on doit retarder la première injection d'INNOHEP jusqu'à ce que le saignement ait cessé.

Après le début du traitement, on doit surveiller de près les patients afin de détecter toute complication de saignement. Cette surveillance peut comprendre un examen physique régulier du patient, une surveillance étroite du drain chirurgical et un dosage périodique de l'hémoglobine et de l'activité anti-Xa.

En présence d'un saignement mineur, on doit retarder ou arrêter l'administration du médicament. Si un saignement grave nécessite la neutralisation des effets d'INNOHEP, le sulfate de

protamine (solution de 1 %) en perfusion lente suffit largement à inhiber INNOHEP (cf. SURDOSAGE). On doit surveiller l'effet du sulfate de protamine à l'aide de l'aPTT.

Thrombopénie : On doit surveiller étroitement la survenue d'une thrombopénie, peu importe sa gravité. L'administration d'INNOHEP peut causer une thrombopénie provoquée par l'héparine.

Plaquettes : On doit effectuer une numération plaquettaire avant d'entreprendre un traitement par INNOHEP, puis sur une base périodique. Il faut également vérifier régulièrement la numération plaquettaire en cas de traitement prolongé d'une thrombose associée au cancer. En général, la numération plaquettaire redevient normale dans les deux à quatre semaines suivant l'arrêt du traitement.

On recommande d'être prudent lors de l'administration d'INNOHEP à des patients présentant une thrombopénie ou une anomalie plaquettaire iatrogènes ou congénitales.

Durant le traitement par INNOHEP, une grande prudence s'impose à l'apparition d'une thrombopénie grave (grade 3 ou 4 du NCI; $< 50\ 000/\text{mcl}$) ou d'installation rapide. Si une épreuve *in vitro* visant à détecter la présence d'anticorps antiplaquettaires en présence de tinzaparine, d'une autre HFPM ou d'une héparine a un résultat positif ou indéterminé, INNOHEP est alors contre-indiqué.

Thrombocytose : Comme c'est le cas avec les autres HFPM, l'administration d'INNOHEP à certains patients devant subir une intervention chirurgicale (particulièrement une chirurgie orthopédique) ou présentant un processus inflammatoire concomitant a coïncidé avec une augmentation asymptomatique de la numération plaquettaire. Si une augmentation de la numération plaquettaire se produit, on doit cesser l'administration d'INNOHEP et réévaluer si les bienfaits du traitement l'emportent toujours sur ses risques, avant de poursuivre le traitement.

Hépatique

On doit utiliser INNOHEP avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

Sensibilité au sulfite : On ne connaît pas la fréquence de la sensibilité au sulfite dans la population générale, mais on rencontre plus souvent une sensibilité au sulfite chez les

asthmatiques que chez les non-asthmatiques. Les fioles multidoses INNOHEP (10 000 et 20 000 UI anti-Xa/ml) et les seringues unidoses graduées INNOHEP à 20 000 UI anti-Xa/ml (seringues de 8 000 UI à 18 000 UI) contiennent du bisulfite de sodium, qui peut causer, chez certaines personnes sensibles, des réactions allergiques, comme des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme plus ou moins graves ou pouvant mettre la vie en danger. Toutefois, les seringues unidoses INNOHEP de 10 000 UI anti-Xa/ml (seringues de 2 500 UI, 3 500 UI et de 4 500 UI) ne contiennent pas de bisulfite de sodium.

Métabolique

Toutes les héparines non fractionnées et les HFPM peuvent inhiber la sécrétion surrénalienne d'aldostérone et provoquer ainsi une hyperkaliémie, particulièrement chez les personnes qui sont atteintes de diabète sucré, d'insuffisance rénale chronique ou d'acidose métabolique préexistante, qui présentent une concentration plasmatique en potassium élevée avant le traitement, qui reçoivent un traitement concomitant avec des médicaments pouvant accroître la concentration plasmatique en potassium et qui prennent INNOHEP de façon prolongée. Chez les patients à risque, les taux de potassium doivent être mesurés avant l'instauration du traitement avec INNOHEP, puis surveillés sur une base régulière. Une hyperkaliémie liée à l'administration d'héparine est généralement réversible à l'arrêt du traitement, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres options si on estime que le traitement avec INNOHEP est salvateur (p. ex., en diminuant l'apport en potassium ou en cessant de prendre les autres médicaments qui peuvent nuire à l'équilibre potassique).

Considérations périopératoires

Hématomes rachidiens ou péri-duraux : Étant donné le risque d'hématomes péri-duraux/rachidiens, lesquels peuvent causer une paralysie de longue durée ou permanente, il faut user de prudence au moment d'effectuer une anesthésie neuraxiale (péri-durale ou rachidienne) ou une ponction lombaire chez les patients qui reçoivent des doses prophylactiques d'INNOHEP.

Le risque de tels événements associé aux HFPM peut être encore plus élevé lors de l'usage postopératoire de cathéters péri-duraux à demeure ou lors de l'administration concomitante de médicaments influant sur l'hémostase, comme les AINS, les inhibiteurs plaquettaires ou d'autres médicaments qui influent sur la coagulation. Le risque d'hématome rachidien semble augmenter dans les cas de ponctions péri-durales ou rachidiennes traumatiques ou répétées et en présence

d'antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne. INNOHEP doit être administré après une anesthésie rachidienne ou périurale uniquement si l'anesthésiologiste considère la ponction rachidienne ou périurale comme ayant été non compliquée. En cas de traumatisme causé par la ponction, il faut envisager de retarder la dose suivante de 24 heures.

Il faut attendre au moins 12 heures entre l'administration de la dernière dose prophylactique et la mise en place de l'aiguille ou du cathéter. Pour les techniques continues, il est également recommandé d'attendre environ 12 heures avant de retirer le cathéter.

Chez les patients qui reçoivent des doses thérapeutiques (175 UI/kg), le traitement avec INNOHEP doit être interrompu au moins 24 heures avant l'administration d'une anesthésie neuraxiale.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/minute, d'autres considérations d'ordre clinique s'avèrent nécessaires; après l'administration d'INNOHEP, il faut envisager d'attendre deux fois plus de temps avant de retirer le cathéter.

Il n'est pas possible de formuler une recommandation précise concernant le moment propice pour administrer une autre dose d'HFPM après le retrait du cathéter. Le choix du moment propice pour administrer la dose suivante doit se faire en fonction d'une évaluation du rapport bénéfique/risque qui tient compte à la fois du risque de thrombose et du risque d'hémorragie dans le cadre de l'intervention et des facteurs de risque pour le patient.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour détecter tout signe ou symptôme d'atteinte neurologique comme une douleur rachidienne dorsale, un déficit moteur ou sensoriel (engourdissement ou faiblesse dans les membres inférieurs) et un dysfonctionnement intestinal ou vésical, ou les deux.

Il faut aviser les patients de communiquer immédiatement avec leur médecin au moindre symptôme ou signe mentionné ci-dessus. Si l'on soupçonne des signes ou des symptômes d'hématomes rachidiens, il faut procéder de toute urgence au diagnostic et au traitement, y compris entreprendre sans tarder une décompression de la moelle épinière (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragie).

L'emploi simultané d'un bloc de l'axe neuronal et d'un traitement anticoagulant représente une

décision clinique qui doit se fonder sur une évaluation minutieuse des risques par rapport aux avantages possibles que va retirer le patient dans les situations suivantes :

- Chez les patients qui reçoivent déjà des anticoagulants, il faut soupeser avec soin les avantages d'un bloc de l'axe neuronal pour tenir compte des risques encourus.
- Chez les patients devant subir une chirurgie programmée avec un bloc de l'axe neuronal, il faut soupeser avec soin les avantages d'un traitement anticoagulant pour tenir compte des risques encourus.

Sélection des patients pour une chirurgie générale : Les patients devant subir une chirurgie générale et qui présentent un ou plusieurs des facteurs de risque suivants sont à risque élevé de souffrir d'une thromboembolie veineuse postopératoire : antécédents de thromboembolie veineuse, varices, obésité, insuffisance cardiaque, tumeur maligne, antécédents de fracture d'un os long d'un membre inférieur, alitement de plus de 5 jours avant la chirurgie, chirurgie d'une durée prévue supérieure à 30 minutes, patient âgé de 60 ans ou plus.

Rénal

On doit user de prudence lorsqu'on utilise INNOHEP chez une personne atteinte d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/minute). Même si la surveillance des taux d'anti-Xa est la meilleure façon d'évaluer les effets pharmacodynamiques d'INNOHEP, il s'agit d'un mauvais indicateur du risque d'hémorragie. Néanmoins, la surveillance de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/minute).

En ce qui concerne les patients traités avec de la tinzaparine sodique (à 175 UI/kg) pour une thrombose veineuse profonde (TVP), une analyse pharmacocinétique de la population a permis d'établir que l'élimination de la tinzaparine sodique calculée en fonction de l'activité anti-Xa était associée à la ClCr calculée par la formule de Cockcroft et Gault. Lors de cette analyse pharmacocinétique, on a observé une réduction de l'élimination de la tinzaparine sodique chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale modérée (30 à 50 ml/min) et grave (< 30 ml/min). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave présentaient une élimination moindre de la tinzaparine sodique, comparativement aux patients dont le fonctionnement rénal était normal (> 80 ml/min). Cependant, les données dont on dispose ne montrent aucune accumulation du médicament chez les patients qui présentent une ClCr d'au moins 20 ml/minute. On ne dispose que de données limitées chez les patients dont la ClCr estimée est inférieure à 20 ml/minute.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les fioles multidoses INNOHEP de 2 ml (10 000 UI anti-Xa/ml et 20 000 UI anti-Xa/ml) contiennent 20 mg d'alcool benzylique, un agent de conservation (10 mg d'alcool benzylique par ml). L'alcool benzylique peut causer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants de trois ans et moins. Dans la documentation médicale, on a signalé des cas de syndrome de halètement (*gasping syndrome*) fatal chez des nourrissons prématurés et des nouveau-nés à qui l'on avait administré de grandes quantités (soit de 99 à 404 mg/kg/jour) d'alcool benzylique. Ce syndrome peut se manifester par une acidose métabolique, une détresse respiratoire, une respiration haletante, un dysfonctionnement du système nerveux central, des convulsions, des hémorragies intracrâniennes, une hypoactivité, une hypotonie, un collapsus cardiovasculaire et la mort. Par conséquent, on ne doit pas utiliser les fioles multidoses INNOHEP contenant de l'alcool benzylique chez les enfants âgés de moins de trois ans, les nouveau-nés et les bébés prématurés (*cf.* CONTRE-INDICATIONS). Comme cet agent de conservation peut traverser la barrière placentaire, les préparations INNOHEP sans alcool benzylique (seringues) doivent être utilisées chez les femmes enceintes.

L'usage d'INNOHEP chez les femmes présentant un risque d'avortement spontané est contre-indiqué (*cf.* CONTRE-INDICATIONS).

La participation d'un spécialiste est fortement recommandée en cas de traitement anticoagulant chez une femme enceinte.

Les études chez les animaux ne montrent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction.

Effets tératogènes : D'après un vaste éventail de données portant sur les femmes enceintes (plus de 2 200 issues de grossesse), aucune malformation et aucun effet toxique sur le fœtus ou sur le nouveau-né n'ont été observés avec la tinzaparine.

La tinzaparine ne traverse pas la barrière placentaire. INNOHEP peut être utilisé pendant tous les trimestres de la grossesse s'il est nécessaire sur le plan clinique.

Les femmes enceintes qui reçoivent des anticoagulants, dont INNOHEP, voient leur risque de saignement augmenter. Une hémorragie peut survenir dans n'importe quelle partie de l'organisme et peut entraîner la mort de la mère, du fœtus ou des deux. On doit surveiller étroitement les femmes enceintes qui reçoivent INNOHEP. On doit informer les femmes enceintes et celles en âge de procréer des risques que courent le fœtus et la mère si cette dernière reçoit INNOHEP durant sa grossesse.

Thrombose de prothèse valvulaire : Des rapports après commercialisation font également état de thromboses survenues dans des prothèses valvulaires chez des femmes enceintes qui recevaient de l'HFPM en thromboprophylaxie. Ces incidents ont entraîné la mort de la mère ou ont nécessité des interventions chirurgicales.

Les femmes enceintes ayant des prothèses valvulaires cardiaques semblent présenter un risque extrêmement élevé de souffrir d'une thromboembolie. On rapporte une prévalence de thromboembolie de près de 30 % chez ces patientes, même dans certains cas chez des patientes recevant une anticoagulothérapie apparemment adéquate par HFPM ou par héparine non fractionnée à doses thérapeutiques. Toute tentative visant à empêcher la coagulation chez de telles patientes doit normalement être entreprise par un médecin praticien dont l'expérience et l'expertise sont éprouvées dans ce domaine clinique particulier.

Femmes qui allaitent : On ignore si INNOHEP est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on doit user de prudence lorsqu'on administre INNOHEP à des femmes qui allaitent.

Pédiatrie : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'INNOHEP chez les enfants.

Gériatrie : Les patients âgés recevant une HFPM présentent un risque accru de saignements. On recommande de porter une attention spéciale à la posologie et aux médicaments concomitants, particulièrement aux antiplaquettaires. On doit évaluer le fonctionnement rénal et surveiller les insuffisants rénaux ainsi que les personnes ayant un bas poids corporel (p. ex. < 45 kg). Comme le fonctionnement rénal diminue avec l'âge, l'élimination de la tinzaparine sodique peut être réduite chez les patients âgés. C'est pourquoi l'on doit user de prudence lorsqu'on utilise INNOHEP chez ces patients (*cf.* Études chez les humains, Étude IRIS).

Patients dont le poids corporel est faible ou élevé : On n'a pas bien déterminé l'innocuité et l'efficacité des HFPM chez les patients dont le poids est élevé (p. ex. > 120 kg) ou faible (p. ex. < 45 kg). On recommande donc de surveiller chacun de ces patients à l'aide d'examen cliniques et d'épreuves de laboratoire.

Surveillance et épreuves de laboratoire

INNOHEP n'a qu'un effet prolongateur modéré sur les épreuves de temps de coagulation, comme l'aPTT ou le temps de thrombine. Une prolongation cliniquement significative de l'aPTT durant une hémodialyse avec INNOHEP ou le traitement d'une thrombophlébite veineuse profonde par INNOHEP ne doit servir qu'à indiquer un surdosage.

On administre INNOHEP par voie sous-cutanée; par conséquent, le taux d'activité anti-Xa d'un patient ne demeure pas à l'intérieur des valeurs auxquelles on s'attend avec l'héparine non fractionnée, qui est administrée par perfusion intraveineuse durant tout l'intervalle d'administration de la dose. Lors d'essais cliniques, les taux plasmatiques anti-Xa de pointe moyens, atteints approximativement 4 heures après l'administration sous-cutanée de 3 500 UI, 75 UI/kg ou 175 UI/kg, étaient respectivement de 0,15, de 0,34 et de 0,70 UI anti-Xa/ml. On doit suivre les directives d'administration d'INNOHEP (*cf.* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Administré à doses prophylactiques normales, INNOHEP ne modifie pas les résultats généraux des épreuves de coagulation du temps de céphaline activée (aPTT), du temps de Quick (TQ) et du temps de thrombine (TT). Par conséquent, ces épreuves ne peuvent pas servir à contrôler le traitement.

Pendant un traitement par INNOHEP, on recommande d'effectuer périodiquement des formules sanguines, y compris des numérations plaquettaires et des analyses de l'hématocrite ou de l'hémoglobine, ainsi que des analyses des selles à la recherche de sang occulte. Lorsqu'INNOHEP est administré aux doses thérapeutiques recommandées, les analyses de routine de l'effet anticoagulant, comme le TQ et le aPTT sont des mesures relativement insensibles à l'activité d'INNOHEP et ne conviennent donc pas à sa surveillance.

Les mesures de l'activité plasmatique anti-Xa et anti-IIa servent de substitut, relativement aux concentrations de molécules qui contiennent le site de liaison à haute affinité pour

l'antithrombine. La surveillance des patients fondée sur l'activité anti-Xa n'est généralement pas conseillée.

Le fonctionnement rénal doit être évalué à l'aide de la formule de Cockroft et Gault, en vue d'estimer le taux de clairance de la créatinine.

Comme l'utilisation d'INNOHEP peut être associée à une augmentation des transaminases hépatiques, on doit prendre cette éventualité en considération lors de l'évaluation du fonctionnement hépatique (*cf.* EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles hépatobiliaires).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Selon les rapports d'essais cliniques, les hémorragies, les hématomes et les réactions au point d'injection (comme l'irritation, la douleur et les extravasations) sont les effets secondaires les plus courants associés à INNOHEP (tinzaparine sodique).

Hémorragies : Comme dans le cas de tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques peuvent survenir. Les hématomes aux points d'injection sont un effet secondaire courant d'INNOHEP et leur fréquence varie de 5 % ou moins chez les patients qui reçoivent de faibles doses (prophylactiques) à 10 % ou plus chez ceux qui reçoivent des doses élevées (thérapeutiques).

La fréquence des complications hémorragiques majeures durant un traitement par INNOHEP est faible et ne diffère généralement pas de celle observée avec l'héparine non fractionnée. Dans les essais cliniques, la définition de « saignement majeur » comprenait un saignement accompagné d'une chute de l'hémoglobine égale ou supérieure à 2 g/dl et qui nécessite la transfusion d'au moins deux unités de produits sanguins ou un saignement intracrânien, rétro-péritonéal ou qui survient dans une prothèse articulaire majeure. On trouve les résultats d'essais cliniques de base concernant chaque indication dans le Tableau 1.

Les patients qui utilisent INNOHEP sont à risque de complications de saignements majeurs si leur taux plasmatique anti-Xa approche 2,0 UI/ml. Parmi les autres facteurs de risque associés aux saignements lors d'héparinothérapies, on compte une maladie concomitante, la

consommation importante et chronique d'alcool, l'utilisation d'inhibiteurs plaquettaires, l'insuffisance rénale, l'âge et, possiblement, le fait d'être de sexe féminin. Des pétéchies ou une tendance ecchymotique peuvent précéder une hémorragie franche. Le saignement peut varier, allant d'un hématome mineur local à une hémorragie majeure. Une hémorragie peut provoquer de l'anémie. Les signes précoces d'un saignement peuvent comprendre une épistaxis, une hématurie ou un méléna. Le saignement peut survenir à n'importe quel endroit de l'organisme et peut être difficile à détecter, comme dans le cas d'un saignement rétro-péritonéal. Les plaies chirurgicales peuvent également saigner. On a rapporté des hémorragies majeures, notamment des saignements rétro-péritonéaux ou intracrâniens, associées à l'utilisation d'INNOHEP qui, dans certains cas, ont causé une invalidité permanente ou un décès.

On a rapporté des cas d'hématomes intrarachidiens associés à l'utilisation d'une HFPM lors d'une anesthésie rachidienne ou péri-durale et qui se sont traduits par une paralysie de longue durée ou permanente (fréquence de 1 : 45 000; cf. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

Tableau 1. Incidents de saignement majeur lors d'essais cliniques portant sur le traitement de la TVP aiguë et (ou) de l'EP, sur la prophylaxie de la TVP et sur l'hémodialyse¹

Indication	Groupe de traitement (% de la fréquence des saignements)	
	Traitement de la TVP aiguë (avec ou sans EP)	INNOHEP, n = 213
0,5 ²		5,0 ²
Traitement de l'EP	INNOHEP, n = 304	Héparine, n = 308
	1,0 ³	1,6 ³
Prévention de la TVP postopératoire lors d'une chirurgie orthopédique	INNOHEP ⁴ , n = 715	Warfarine ⁴ , n = 721
	2,8 ⁵	1,2 ⁵
Hémodialyse	INNOHEP ⁶ , n = 73	Daltéparine ⁶ , n = 76
	1,4	1,3

¹ Saignement accompagné d'une baisse ≥ 2 g/dl de l'hémoglobine et qui nécessite la transfusion d'au moins 2 unités de produits sanguins, ou saignement intracrânien, rétro-péritonéal ou survenu dans une prothèse articulaire majeure.

² INNOHEP, 175 UI/kg, une fois par jour, en injection s.-c. Héparine non fractionnée, dose initiale en bolus de 5 000 UI i.v., suivie d'une perfusion i.v. ajustée afin d'obtenir un aPTT de 1,5 à 2,5, suivie d'une perfusion i.v. ajustée afin d'obtenir un aPTT de 2,0 à 3,0. Pour tous les groupes, traitement maintenu pendant approximativement 6 à 8 jours. En outre, tous les patients recevaient une anticoagulothérapie orale depuis le 2^e ou 3^e jour ($p < 0,01$).

³ INNOHEP, 175 UI/kg, une fois par jour, en injection s.-c. Héparine non fractionnée, dose initiale en bolus de 50 UI/kg, suivie d'une perfusion i.v. ajustée afin d'obtenir un aPTT de 2,0 à 3,0. Pour tous les groupes, traitement maintenu pendant approximativement 6 à 8 jours. En outre, tous les patients recevaient une anticoagulothérapie orale depuis le 2^e ou le 3^e jour.

⁴ INNOHEP, 75 UI/kg, une fois par jour, en injection s.-c., entrepris de 18 et 24 heures après la chirurgie. Warfarine, dose de 10 mg le soir suivant la chirurgie, puis dose ajustée afin de maintenir le RIN entre 2,0 et 3,0. Pour tous les groupes, traitement maintenu durant 14 jours après la chirurgie ou jusqu'au congé de l'hôpital, si l'on a donné ce dernier avant.

⁵ L'intervalle de confiance à 95 %, relativement à la différence des taux d'incidents de saignement majeur (-1,6 %), était de -3,0 %, -0,1 %.

⁶ Dose en bolus dans le côté artériel du dialyseur, immédiatement avant le début de la dialyse. INNOHEP, à 4 500 UI dans le cas de dialyses d'une durée maximale de 4 heures ou à 6 700 UI dans le cas de dialyses d'une durée supérieure à 4 heures. Daltéparine, à 5 000 UI dans le cas de dialyses d'une durée maximale de 4 heures ou à 35 UI/kg plus 12 UI/kg/heure dans le cas de dialyses d'une durée supérieure à 4 heures.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

On trouve dans le Tableau 2 la liste des effets indésirables associés à INNOHEP ou à l'héparine et qui ont été rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1 % lors d'essais cliniques portant sur des patients qui recevaient un traitement pour une TVP ou une EP proximales.

Tableau 2. Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients au cours du traitement d'une thrombose veineuse profonde aiguë ou d'une EP

Effet indésirable	Groupe de traitement ¹	
	INNOHEP N = 519 n (%)	Héparine N = 524 n (%)
Infection des voies urinaires	19 (3,7 %)	18 (3,4 %)
Douleurs thoraciques	12 (2,3 %)	8 (1,5 %)
Épistaxis	10 (1,9 %)	7 (1,3 %)
Céphalées	9 (1,7 %)	9 (1,7 %)
Nausées	9 (1,7 %)	10 (1,9 %)
Hémorragie NSA	8 (1,5 %)	23 (4,4 %)
Douleurs dorsales	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 spécifiée ailleurs

¹ INNOHEP, 175 UI/kg, une fois par jour, en injection s.-c. Héparine non fractionnée, dose initiale en bolus de 5 000 UI i.v., suivie d'une perfusion i.v. ajustée afin d'obtenir un aPTT de 1,5 à 2,5 ou dose initiale i.v. en bolus de 50 UI/kg, suivie d'une perfusion i.v. ajustée afin d'atteindre un aPTT de 2,0 à 3,0. Chez tous les groupes, traitement maintenu pendant approximativement 6 à 8 jours. En outre, tous les patients recevaient une anticoagulothérapie orale depuis le 2^e ou le 3^e jour.

Effets indésirables graves observés lors d'essais cliniques : Le Tableau 3 comprend la liste des effets indésirables graves signalés à une fréquence égale ou supérieure à 1 % chez 5 000 patients recevant INNOHEP lors d'essais cliniques.

Tableau 3. Effets indésirables graves associés à INNOHEP lors d'essais cliniques

Catégorie	Effet indésirable grave
Saignement associé	Anémie (y compris une diminution de l'hémoglobinémie) Hémorragie Hématome

Lors d'une étude distincte portant sur des insuffisants rénaux âgés de 70 ans ou plus, on a observé un taux de mortalité plus grand chez les patients traités avec INNOHEP (11,5 %) que chez ceux traités avec de l'héparine non fractionnée (6,3 %). Les chercheurs ont estimé qu'aucun des décès du groupe INNOHEP « n'était associé au médicament à l'étude » (cf. Études chez les humains, Étude IRIS).

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (moins de 1%)

Troubles sanguins et du système lymphatique : La thrombopénie (type 1) (y compris une diminution de la numération plaquettaire) a été associée à l'utilisation d'INNOHEP. Les cas de thrombocytose sont rares.

Troubles hépatobiliaires : On a observé une augmentation importante, mais passagère, des transaminases hépatiques (SGOT, GPT et GGT) lors de l'utilisation d'INNOHEP. Cette constatation s'applique aussi à tous les médicaments de la classe des HFPM et à l'héparine non fractionnée. Cependant, on n'a observé aucun dommage hépatique irréversible constant. On peut s'attendre à un retour à la normale des concentrations des transaminases dans un délai de 2 à 4 semaines suivant la dernière dose d'INNOHEP. On n'a pas élucidé le mécanisme associé à l'augmentation des concentrations des transaminases hépatiques.

Lors d'essais cliniques, des hausses des taux de transaminases se sont produites après plus de trois jours de traitement par INNOHEP. L'augmentation est proportionnelle à la dose administrée et on l'a observée à des posologies aussi faibles que 50 UI anti-Xa/kg, une fois par jour.

Troubles du système immunitaire : Les réactions allergiques de tous types et toute gravité sont rares, mais certaines ont été signalées. Le traitement doit être rapidement interrompu dès le moindre soupçon de réactions graves.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : De rares cas de divers types d'éruptions cutanées (érythémateuses ou maculopapulaires, notamment), de dermatite (y compris une dermatite allergique et bulleuse) et de prurit ont été signalés. Dans de rares cas également, on a observé une nécrose cutanée et de l'urticaire.

Troubles vasculaires : Des cas d'hématome, d'ecchymose et de purpura ont été rapportés avec INNOHEP.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Troubles sanguins et du système lymphatique : En général, une thrombocytopénie à médiation immunitaire provoquée par l'héparine (type II) se manifeste largement dans les 5 à 14 jours suivant la première dose. On a également décrit une forme de TIH d'apparition rapide chez des patients ayant déjà été exposés à l'héparine. Dans certains cas, une thrombopénie à médiation immunitaire provoquée par l'héparine (type II) grave a été observée et a provoqué une thrombose ou une thromboembolie artérielle et/ou veineuse (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique). Son incidence est rare (< 0,1 %). On a observé une augmentation asymptomatique et réversible de la numération plaquettaire. Le traitement avec INNOHEP doit être interrompu chez tous les patients qui présentent une thrombocytopénie à médiation immunitaire provoquée par l'héparine.

Troubles du système immunitaire : On a signalé des réactions allergiques de tous types et toute gravité. De rares réactions d'hypersensibilité, notamment des œdèmes de Quincke et des réactions anaphylactoïdes, ont été observées avec l'utilisation d'héparine non fractionnée et d'HFPM. On doit cesser d'administrer INNOHEP aux patients présentant des réactions allergiques locales ou générales.

Troubles métaboliques et nutritionnels : On a signalé un hypoaldostéronisme associé à une hyperkaliémie et à une acidose métabolique avec l'utilisation d'HFPM. Parmi les patients à risque, on compte les personnes atteintes de diabète sucré ou d'insuffisance rénale.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : On a signalé que l'utilisation d'une HFPM sur de longues périodes était associée à l'apparition d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose. Ces effets indésirables sont rares avec INNOHEP.

Troubles mammaires et du système reproducteur : On a signalé des cas de priapisme.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : On a signalé de rares cas du syndrome de Lyell (y compris le syndrome de Stevens-Johnson).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On doit administrer INNOHEP (tinzaparine sodique) avec prudence à des patients qui reçoivent 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 ainsi que des inhibiteurs directs des facteurs Xa et IIa en raison de l'augmentation du risque de saignement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Utilisation chez les insuffisants rénale : Tous les insuffisants rénaux traités avec des HFPM doivent être surveillés de près.

La fonction rénale doit être évaluée à l'aide d'une formule reposant sur le taux de créatinine sérique afin d'estimer le degré de clairance de la créatinine (ClCr).

Il a été démontré que l'administration d'HFPM à des insuffisants rénaux provoque la prolongation de l'activité anti-Xa, particulièrement chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min), ce qui entraîne une hausse du risque de saignements. D'après les données dont on dispose sur la tinzaparine, on n'observe aucune accumulation du médicament chez les patients dont la ClCr est d'au moins 20 ml/minute. Cependant, il est recommandé d'user de prudence au moment de traiter des patients atteints d'insuffisance rénale grave. On ne dispose que de données limitées chez les patients dont la ClCr est inférieure à 20 ml/minute.

On doit envisager une modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Gériatrie : Des doses standards d'INNOHEP doivent être prescrites aux personnes âgées. Il est recommandé d'user de prudence dans le traitement des personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale (voir Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale).

Administration

On administre INNOHEP (tinzaparine sodique) par injections sous-cutanées ou par voie générale lors d'une hémodialyse. On NE doit PAS l'administrer par injection intramusculaire (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Posologie recommandée et modification posologique

I. Prévention de la thromboembolie veineuse postopératoire lors de chirurgies orthopédiques

Chirurgie de la hanche : INNOHEP, 50 UI anti-Xa/kg, par injection sous-cutanée, 2 heures avant la chirurgie, suivis de 50 UI anti-Xa/kg, une fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

ou

INNOHEP, 75 UI anti-Xa/kg, administrées après l'opération par injection sous-cutanée, une fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

Chirurgie du genou : INNOHEP, 75 UI anti-Xa/kg, administrées après l'opération par injection sous-cutanée, une fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

Par souci de commodité, les seringues préremplies qui suivent sont offertes pour le dosage en fonction du poids corporel :

Dose par seringue	Préopératoire 50 UI anti-Xa/kg Poids corporel*	Postopératoire 75 UI anti-Xa/kg Poids corporel*
2 500 UI anti-Xa	—	—
3 500 UI anti-Xa	70 (60 à 80) kg	45 (35 à 55) kg
4 500 UI anti-Xa	90 (80 à 100) kg	60 (50 à 70) kg

* La valeur représente le poids moyen \pm 10 kg qui convient au format de la seringue. On doit calculer individuellement la dose des patients dont le poids ne correspond pas à ces valeurs.

II. Prévention de la thromboembolie veineuse postopératoire lors de chirurgies générales

INNOHEP, à 3 500 UI anti-Xa (dans une seringue préremplie), administrées par une injection sous-cutanée, 2 heures avant la chirurgie, suivis de 3 500 UI anti-Xa, une fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

III. 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, administrées par voie sous-cutanée, une fois par jour, à la même heure. Malgré le fait que les essais cliniques n'aient pas inclus de dose maximale, peu de patients participant aux études excédaient 105 kg. Par conséquent, la dose quotidienne maximale d'INNOHEP recommandée est de 18 000 UI anti-Xa/jour. Lors d'essais cliniques, les taux plasmatiques anti-Xa, déterminés par un dosage fonctionnel de l'activité anti-Xa, étaient généralement $< 0,3$ UI anti-Xa/ml avant l'injection et $< 1,8$ UI anti-Xa/ml approximativement 5 heures après l'injection (dosée en fonction du poids corporel).

Habituellement, on entreprend immédiatement une anticoagulothérapie orale concomitante (antagonistes de la vitamine K). On doit poursuivre le traitement par INNOHEP jusqu'à ce que l'effet thérapeutique des anticoagulants oraux soit atteint (RIN de 2,0 à 3,0), ce qui survient généralement dans un délai de 5 jours. La durée moyenne d'administration d'INNOHEP est de 7 jours.

Des données cliniques portant sur un traitement prolongé par INNOHEP à raison de 175 UI/kg une fois par jour pendant 3 à 6 mois chez des patients atteints d'une thrombose associée à un

cancer ont été publiées (*cf.* RÉFÉRENCES 9 à 11 et 19). En l'absence de données cliniques, l'utilisation d'INNOHEP pendant plus de 6 mois doit être évaluée.

Pour des raisons de commodité, les seringues graduées préremplies suivantes sont offertes en vue du dosage en fonction du poids corporel (à 175 UI anti-Xa/kg) :

Poids corporel du patient (kg)	Traitement de la TVP 175 UI anti-Xa/kg, s.-c., 1 fois/jour 20 000 UI/ml	
	Dose (UI)	Volume (ml)
31 à 36	6 000	0,3
37 à 42	7 000	0,35
43 à 48	8 000	0,4
49 à 53	9 000	0,45
54 à 59	10 000	0,5
60 à 65	11 000	0,55
66 à 70	12 000	0,6
71 à 76	13 000	0,65
77 à 82	14 000	0,7
83 à 88	15 000	0,75
89 à 93	16 000	0,8
94 à 99	17 000	0,85
100 à 105	18 000	0,9

IV. Anticoagulothérapie dans la circulation extracorporelle et lors d'hémodialyses

Tous les insuffisants rénaux qui ont participé à des essais cliniques souffraient d'insuffisance rénale chronique et stable. Les recommandations posologiques qui suivent s'appliquent à ce type de population, chez les patients dont le risque d'hémorragie est faible.

On doit calculer individuellement la posologie optimale de chaque patient (les différents circuits et membranes de dialyse provoquent différents stimuli de coagulation et les réactions varient d'un patient à l'autre).

On recommande une dose de départ d'INNOHEP de 4 500 UI anti-Xa, administrée en dose de bolus dans le côté artériel du dialyseur (ou par voie intraveineuse) au début d'une dialyse d'une durée maximale de 4 heures, chez les patients ne présentant aucun risque d'hémorragie. Cette dose produit habituellement des concentrations plasmatiques d'anti-Xa de 0,5 à 1,0 UI anti-Xa/ml. On doit modifier la dose en fonction des résultats des dialyses antérieures et l'augmenter ou la diminuer de 500 UI anti-Xa à la fois, jusqu'à l'obtention d'une dose satisfaisante.

On peut administrer une dose de départ plus importante lors de dialyses d'une durée supérieure à 4 heures. On doit ajuster les doses des dialyses ultérieures en fonction des besoins.

Chez les patients présentant un risque d'hémorragie, on peut avoir recours à des doses diminuées de moitié. On peut administrer une petite dose supplémentaire lors de dialyses d'une durée supérieure à 4 heures. Au besoin, on doit ajuster les doses des dialyses ultérieures afin d'atteindre des taux plasmatiques de 0,2 à 0,4 UI anti-Xa/ml.

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

SURDOSAGE

Un surdosage accidentel lors de l'administration d'INNOHEP (tinzaparine sodique) peut causer des complications hémorragiques. Dans tous les cas de dose excessive importante d'INNOHEP, on doit immédiatement interrompre, au moins temporairement, l'administration de ce médicament. Étant donné la demi-vie relativement courte d'INNOHEP, les hémorragies mineures peuvent être prises en charge par un traitement conservateur après l'interruption de l'administration du médicament. Dans les cas les plus graves, on doit administrer de la protamine.

La protamine inhibe l'effet anticoagulant d'INNOHEP. Une lente injection intraveineuse de sulfate de protamine neutralise amplement l'effet d'INNOHEP. Chaque mg de sulfate de protamine neutralise environ 100 UI anti-Xa de tinzaparine sodique. On peut administrer une deuxième perfusion de 0,5 mg de protamine par 100 UI anti-Xa d'INNOHEP si l'aPTT mesuré de 2 à 4 heures après la première perfusion est encore trop long. Cependant, même avec des doses plus élevées de protamine, l'aPTT peut demeurer plus longtemps prolongé avec

INNOHEP que dans le cas de l'héparine non fractionnée. L'activité anti-facteur Xa n'est jamais complètement neutralisée (sa neutralisation atteint au maximum approximativement 60 à 65 %).

On doit faire preuve d'une grande prudence afin d'éviter un surdosage au sulfate de protamine. L'administration de sulfate de protamine peut provoquer de graves réactions hypotensives et anaphylactoïdes. Comme on a rapporté des réactions mortelles, souvent semblables à l'anaphylaxie, associées au sulfate de protamine, on ne doit administrer cette substance que lorsqu'on a accès à du matériel de réanimation et à un traitement du choc anaphylactique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

INNOHEP (tinzaparine sodique) est une HFPM produite par dépolymérisation enzymatique d'une héparine non fractionnée obtenue de la muqueuse intestinale du porc. Il s'agit d'un mélange hétérogène de chaînes de mucopolysaccharide, un polysaccharide sulfaté. La masse moyenne du poids moléculaire varie de 5 500 à 7 500 daltons. Au maximum, 10 % des chaînes ont une masse inférieure à 2 000 daltons. De 60 à 72 % des chaînes ont une masse qui se situe entre 2 000 et 8 000 daltons. De 22 à 36 % des chaînes ont une masse supérieure à 8 000 daltons. La tinzaparine sodique est composée de molécules comportant ou non un pentasaccharide spécifique, qui est le site particulier d'une fixation à haute affinité avec l'antithrombine III (AT III), une protéine plasmatique. Cette liaison à l'AT III produit une inhibition accélérée du facteur Xa, ce qui donne à la tinzaparine son effet antithrombotique. Toutefois, d'autres mécanismes peuvent également participer à cet effet, car la tinzaparine potentialise l'inhibition de plusieurs facteurs de coagulation activés.

INNOHEP est un antithrombotique dont l'activité anti-Xa est plus élevée (de 70 à 120 UI/mg) que l'activité anti-IIa (approximativement 55 UI/mg). Le rapport d'activité anti-Xa à anti-IIa pour INNOHEP est de $2,0 \pm 0,5$, alors qu'il est de 1 en ce qui concerne l'héparine non fractionnée.

Pharmacodynamique

Il est impossible de mesurer directement dans la circulation sanguine les doses d'INNOHEP ou d'héparine. Leurs effets sur la coagulation dépendent de la dose. On mesure habituellement l'héparine non fractionnée en fonction de la prolongation de l'aPTT, bien qu'il soit également possible de déterminer l'anti-Xa plasmatique. INNOHEP n'engendre une prolongation de l'aPTT qu'à des doses élevées. En ce qui concerne les doses thérapeutiques, les effets d'INNOHEP sur l'activité plasmatique anti-Xa peuvent servir à indiquer le taux de tinzaparine sérique. Cependant, les essais cliniques n'ont pas permis d'observer une corrélation linéaire entre l'activité anti-Xa et l'effet antithrombotique. Chez des patients qui avaient reçu des doses prophylactiques d'INNOHEP de 75 UI/kg, par injections sous-cutanées, on a constaté une activité anti-Xa de pointe variant de 0,31 à 0,42 UI/ml, tandis que le rapport moyen de l'aPTT de pointe (comparativement à celui de base) était de 1,13 à 1,35. Des doses thérapeutiques de 175 UI anti-Xa/kg ont entraîné une activité anti-Xa de pointe d'environ 0,4 à 1,8 UI/ml et un rapport moyen de l'aPTT de pointe de 1,71 à 2,63. Les aPTT associés aux doses prophylactiques et thérapeutiques d'INNOHEP sont revenus à leurs valeurs de base dans les 20 à 28 heures suivant l'administration. Les valeurs de l'aPTT associées aux HFPM varient et ne sont pas révélatrices de l'efficacité ou de l'innocuité cliniques.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution : La biodisponibilité d'INNOHEP à la suite d'une injection sous-cutanée est d'environ 90 % chez les sujets sains si mesurée en fonction de l'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 est de 257 minutes. La longue durée d'action de la tinzaparine s'explique par son absorption prolongée.

L'activité plasmatique anti-Xa de pointe survient après environ 4 à 6 heures. L'activité anti-Xa détectable persiste pendant 24 heures après l'injection, malgré des demi-vies d'élimination de 82 minutes à l'égard de l'activité anti-Xa et de 71 minutes, relativement à l'activité anti-IIa. On n'a constaté aucune trace d'accumulation lors de l'administration d'une dose d'INNOHEP de 175 UI anti-Xa/kg de poids corporel, une fois par jour, pendant 5 jours. Le volume de distribution de l'activité anti-Xa est de 4 litres et celui de l'activité anti-IIa est de 10,9 litres. Il est possible que cette valeur supérieure soit causée par une plus importante liaison protéique des fractions anti-IIa, particulièrement au facteur plaquettaire 4.

L'effet de la tinzaparine sur les valeurs de l'aPTT est inégal et l'on n'observe généralement un effet relié à la dose qu'à des doses supérieures à 5 000 UI anti-Xa.

Métabolisme et excrétion : La tinzaparine est principalement éliminée par les reins; elle n'est pas concernée par une élimination hépatique. Contrairement à l'héparine non fractionnée, la tinzaparine ne subit pas de métabolisme qui la transforme en plus petites molécules à la suite de sa liaison aux cellules endothéliales.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : La demi-vie de l'activité anti-Xa des HFPM est plus longue chez les insuffisants rénaux, comparativement aux personnes dont le fonctionnement rénal est normal. L'effet de l'insuffisance rénale sur l'activité anti-Xa de la tinzaparine n'a pas encore été étudié de façon exhaustive (*cf.* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation chez des insuffisants rénale).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

INNOHEP (tinzaparine sodique) doit être conservé à la température ambiante (de 15 à 25 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INNOHEP contient de la tinzaparine sodique dans une solution stérile pour injection sous-cutanée et est offert dans des seringues unidoses avec dispositif de sûreté, des seringues unidoses graduées avec dispositif de sûreté et des fioles multidoses de 2 ml. Les seringues préremplies sont munies d'une aiguille de calibre 27 (10 000 UI anti-Xa/ml et 20 000 UI anti-Xa/ml) ou 29 (20 000 UI anti-Xa/ml seulement) de ½ pouce. Toutes les seringues et les fioles INNOHEP sont exemptes de latex.

Composition***Seringues unidoses de 10 000 UI anti-Xa/ml*** (sans agent conservateur) :

Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)	Acétate de sodium .3H ₂ O	Hydroxyde de sodium*	Eau pour injection (pour un volume final de)
2 500 UI/seringue	1,25 mg	q.s.	0,25 ml
3 500 UI/seringue	1,75 mg	q.s.	0,35 ml
4 500 UI/seringue	2,25 mg	q.s.	0,45 m

* Quantité suffisante pour ajuster le pH; le pH de la solution finale est de 5,0 à 7,5

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

Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)	Métabisulfite de sodium	Hydroxyde de sodium*	Eau pour injection (pour un volume final de)
8 000 UI/seringue	0,73 mg	q.s.	0,4 ml
10 000 UI/seringue	0,92 mg	q.s.	0,5 ml
12 000 UI/seringue	1,10 mg	q.s.	0,6 ml
14 000 UI/seringue	1,28 mg	q.s.	0,7 ml
16 000 UI/seringue	1,46 mg	q.s.	0,8 ml
18 000 UI/seringue	1,65 mg	q.s.	0,9 ml

*Quantité suffisante pour ajuster le pH; le pH de la solution finale est de 5,0 à 7,5

Fioles multidoses :

Tinzaparine sodique (UI anti-Xa)	<u>10 000 UI/ml</u> †	<u>20 000 UI/ml</u> †
Métabisulfite de sodium	1,8 mg	3,1 mg
Alcool benzylique	10 mg	10 mg
Hydroxyde de sodium	q.s.*	q.s.*
Eau pour injection (pour un volume final de)	1,0 ml	1,0 ml

* Quantité suffisante pour ajuster le pH; le pH de la solution finale est de 5,0 à 7,5

† Offert en fioles de 2 ml, en concentration de 20 000 UI/fiole et de 40 000 UI/fiole, respectivement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

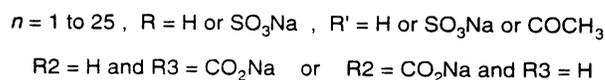
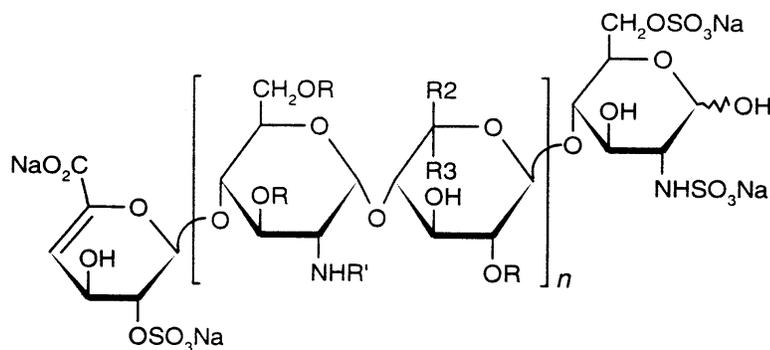
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Tinzaparine sodique

Nom chimique : Polymères de dérivés alternés de la D-glucosamine (N-sulfatée ou N-acétylée) et de l'acide uronique (acide L-iduronique ou acide D-glucuronique) joints par des liaisons glycosidiques, les composants étant libérés en diverses proportions lors de l'hydrolyse complète.

Formule développée :



Poids

$4\,500 \pm 1\,500$ daltons (masse moléculaire maximale de pointe)

moléculaire :

Présentation : Poudre blanche ou jaunâtre, très soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 5,5 à 8,0.

Origine : Muqueuse intestinale du porc.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études animales

On a observé l'activité antithrombotique et l'activité anticoagulante d'INNOHEP (tinzaparine sodique) chez des rats et des lapins, lors de trois différents essais *in vivo*, ainsi que chez des rats et des chiens, lors d'essais *ex vivo*. Ces essais ont révélé que, comme dans le cas de l'héparine non fractionnée, les complications de saignement constituent l'effet secondaire majeur de la tinzaparine. La tinzaparine est essentiellement dépourvue d'effets secondaires pharmacologiques importants. Elle n'a aucun effet sur l'agrégation plaquettaire *in vitro*. Bien qu'on n'ait observé aucun effet ostéopénique lors de traitements prolongés, les poids des cendres osseuses de rats traités pendant 52 semaines par tinzaparine sous-cutanée (25 mg/kg/jour) ou par héparine non fractionnée (12,5 mg/kg/jour) étaient inférieurs à ceux du groupe témoin recevant un excipient.

La tinzaparine est bien absorbée après une injection sous-cutanée. Sa biodisponibilité, mesurée en fonction de l'activité anti-Xa, est de 90 %. Sa demi-vie d'absorption est supérieure à 3 heures. On observe des augmentations reliées à la dose des activités plasmatiques anti-Xa et anti-IIa, qui atteignent une pointe de 4 à 6 heures après l'administration. L'activité anti-IIa est toujours inférieure à l'activité anti-Xa. Le volume de distribution est approximativement de 4 litres. La tinzaparine n'est pas métabolisée à un degré significatif et est éliminée par un mécanisme rénal non saturable. Les demi-vies moyennes d'élimination des activités anti-Xa et anti-IIa sont respectivement de 82 minutes et de 71 minutes.

Étude chez les humains

On détermine les propriétés pharmacocinétiques de la tinzaparine indirectement, en fonction des activités plasmatiques anti-Xa et anti-IIa. On a observé des augmentations reliées à la dose des activités de pointe, de 4 à 6 heures après une administration sous-cutanée. L'activité anti-Xa est toujours supérieure à l'activité anti-IIa (voir le tableau ci-dessous). On a observé une corrélation entre les concentrations plasmatiques anti-Xa et anti-IIa et le poids corporel, ainsi que la dose administrée.

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

La concentration plasmatique d'antithrombine III, la numération plaquettaire et le temps de céphaline activée (aPTT) demeurent essentiellement inchangés à la suite de l'administration sous-cutanée de tinzaparine.

Lors d'études portant sur des doses uniques et sur des doses répétées, on a observé que les concentrations anti-Xa n'étaient pas détectables dans le plasma, 24 heures après l'administration de faibles doses de 50 UI anti-Xa/kg. À des doses plus élevées, soit 150 UI anti-Xa/kg, une fois par jour, on a observé une activité plasmatique anti-Xa de 0,15 unité/ml. Toutefois, on n'a observé aucun effet d'accumulation cliniquement pertinent après une administration sous-cutanée répétée de doses allant jusqu'à 175 UI anti-Xa/kg, une fois par jour.

Lors d'expériences portant sur des animaux, on a déterminé l'effet de différentes doses, peu après l'administration du médicament, et l'on a observé une corrélation entre l'effet antithrombotique et l'activité anti-Xa. Toutefois, ces observations ne correspondent pas à l'augmentation ni à la diminution des concentrations plasmatiques remarquées au cours des 24 heures suivant l'administration sous-cutanée à des patients. On recommande de mesurer les concentrations sériques de pointe d'anti-Xa afin de surveiller le taux sérique de tinzaparine.

Grossesse : Lors de deux études, on a administré de la tinzaparine par voies s.-c. et i.v. à des femmes saines qui devaient subir un avortement thérapeutique par deux méthodes différentes. On a comparé la tinzaparine, administrée à doses de 35 UI anti-Xa/kg ou de 40 UI anti-Xa/kg, à l'héparine non fractionnée (70 UI anti-Xa/kg) et à un placebo administré à un groupe témoin. L'activité anti-Xa dans le plasma des mères a augmenté en conséquence et l'on n'a décelé aucune activité anti-Xa dans le sang des fœtus. On a mesuré une activité héparinoïde lors d'un dosage par compétition à l'aide de protéines liantes et elle s'est manifestée chez tous les groupes de fœtus, y compris le groupe témoin.

Rien n'indique que la tinzaparine traverse la barrière placentaire.

Étude IRIS (*INNOHEP in Renal Insufficiency Study* - INNOHEP en présence d'une insuffisance rénale) : Il s'agissait d'une étude internationale, multicentrique, prospective, à étiquetage en clair, à répartition aléatoire centrale et à contrôle parallèle portant sur la comparaison de doses thérapeutiques d'INNOHEP (à 175 UI anti-Xa/kg, une fois par jour;

n = 269) et d'héparine non fractionnée (HNF) (n = 268) pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou de l'embolie pulmonaire (EP) chez des patients âgés. Tous les patients étaient âgés d'au moins 70 ans (âge moyen du groupe INNOHEP : 82,9 ans, intervalle de 73 à 101; âge moyen du groupe HNF : 82,6 ans, intervalle de 70 à 99) et étaient atteints d'insuffisance rénale (les patients âgés de 75 ans ou plus présentaient une $\text{ClCr} \leq 60$ ml/min et les patients âgés de 70 ans ou plus présentaient une $\text{ClCr} \leq 30$ ml/min). Des anticoagulants oraux ont été administrés en même temps que le médicament à l'étude aux jours 1 à 3 et le traitement s'est poursuivi durant au moins 5 jours et jusqu'à ce que le rapport international normalisé (RIN) se situe dans un intervalle de 2 à 3 pendant 2 jours consécutifs. Les patients ont alors continué à prendre leurs anticoagulants oraux seuls et ont été suivis jusqu'au jour 90 ± 5 . L'activité anti-Xa a été évaluée dans un sous-groupe de sujets de l'étude IRIS, selon le protocole d'une sous-étude prospective. Lors d'une analyse intermédiaire planifiée sur l'innocuité, on a observé une différence de la mortalité entre les groupes de traitement et l'on a mis un terme à l'étude. Au jour 90 ± 5 , les taux de mortalité, toutes causes confondues, chez les patients étaient de 6,3 % (17/268) dans le groupe de l'HNF et de 11,5 % (31/269) dans le groupe d'INNOHEP. On n'a trouvé aucune explication catégorique à cette différence; cependant, la mortalité n'était pas attribuable à une récurrence de la TEV ou à des saignements. Comme l'étude a été interrompue prématurément, aucune conclusion définitive n'a pu en être tirée.

Essais cliniques publiés portant sur les patients atteints de cancer :

Les données à l'appui d'un traitement prolongé par INNOHEP chez les patients atteints de cancer sont tirées des essais cliniques publiés par Hull (LITE) et par Romera (*cf.* RÉFÉRENCES 6 à 8 et 14). Dans ces essais cliniques, l'utilisation d'INNOHEP a fait l'objet d'une étude chez des patients atteints d'une thrombose associée à un cancer à raison de 175 UI/kg par jour pendant 3 à 6 mois, respectivement.

TOXICOLOGIE

Les études toxicologiques menées indiquent que le risque majeur d'un traitement par tinzaparine est une perte de sang, interne ou externe, causée par un saignement.

Toxicité aiguë

On a utilisé des souris NMRI et des rats Wistar afin de mener des études sur la toxicité de doses uniques de tinzaparine et d'héparine USP administrées par voies intraveineuse et sous-cutanée. Les morts observées durant ces études, ainsi que quelques autres signes constatés lors de toutes

les études portant sur des doses uniques, ont été causées par l'effet pharmacologique exagéré de la tinzaparine, soit une perte massive de sang de l'appareil circulatoire provoquée par l'effet de la tinzaparine sur le processus de coagulation. On n'a observé aucun autre effet toxique provoqué par la tinzaparine, même à des doses uniques extrêmement élevées. On n'a pas établi la DL₅₀ après une administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Toxicité à long terme

On a mené des études de doses répétées sur des rats et des chiens. Deux études d'une durée de 4 semaines ont porté sur l'administration intraveineuse et deux études d'une durée de 52 semaines ont porté sur l'administration sous-cutanée.

On n'a observé aucun signe de thrombopénie durant les études portant sur les doses répétées. Lors de l'étude d'un an sur les chiens, seules les femelles ont présenté une augmentation des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol total plasmatiques. L'héparine et l'HFPM activent la lipase lipoprotéique et la lipase hépatique, accroissent l'activité lipolytique plasmatique et haussent les concentrations plasmatiques d'acide gras libre chez l'humain. Une hypothèse veut que l'effet observé chez les chiennes reflète ces caractéristiques.

Lors des études sur les doses répétées, on a noté une augmentation du poids de la rate relative à une hématopoïèse extramédullaire. Le poids du foie et des reins avait aussi augmenté, mais on n'a décelé aucun changement histopathologique dans ces organes. On a suggéré que l'augmentation du poids du foie pouvait découler du fait que cet organe contient les premiers sites de liaison de la tinzaparine au système réticulo-endothélial. Les reins sont les organes principaux de l'excrétion de l'héparine et des substances héparinoïdes et l'augmentation du poids des reins serait une réaction d'adaptation au traitement.

En fonction des résultats des études sur les doses répétées administrées à des rats et à des chiens, on peut conclure que la tinzaparine était bien tolérée.

Pouvoir mutagène

Lors de quatre épreuves portant sur le pouvoir mutagène, on n'a décelé aucun signe d'altérations chromosomiques ou de potentiel mutagène en ce qui concerne la tinzaparine.

Pouvoir cancérogène

Une enquête portant sur l'usage antérieur de l'héparine chez les humains et sur les résultats d'essais menés sur des animaux n'a permis de découvrir aucun potentiel oncogène ou carcinogène relativement à la tinzaparine. En outre, la fabrication de la tinzaparine n'a introduit aucun élément que l'on devrait prendre en considération. Par ailleurs, aucune des études sur la toxicité de la tinzaparine mentionnées ci-dessus n'indique que cette substance pose un risque de cancer. Par conséquent, on n'a mené aucune étude sur des animaux, relativement au pouvoir cancérogène de la tinzaparine.

Reproduction et tératologie

Les études portant sur la reproduction ont révélé que la tinzaparine n'avait aucun effet sur la fertilité des rats et des rates ni sur leurs descendants de génération F₁. Des études portant sur le développement fœtal et le pouvoir tératogène n'ont permis de déceler aucun signe d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez les rats et les lapins. Des études portant sur le développement périnatal et postnatal ont indiqué que la tinzaparine n'avait aucun effet toxique sur les générations F₁ ou F₂.

RÉFÉRENCES

1. Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. « Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial », Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29(6):638-50.
2. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E, Ducloy-Bouthors AS, Valat AS, Puech F, et al. « Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: a retrospective study of 111 consecutive pregnancies. » European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2006 Jul;127(1):73-8.
3. EPI 0502 INT: « An international, multicentre, retrospective audit of the safety of tinzaparin in pregnancy. » Main Clinical Audit Report, 25 June 2010.
4. Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK, Barrett JS, Assaid CA, Fossler MJ, et al. « Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis.» Am J Kidney Dis. 2002 Sep;40(3):531-8.
5. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, et al. « Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin™). An experimental investigation in healthy volunteers.» Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5:795-803.
6. Hull R, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. « Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis.» N Engl J Med 1992;326:975-982.
7. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, et al. « A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation.» N Engl J Med 1993;329:1370-1367.
8. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. « Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism.» Arch Intern Med 2000;160:229-236.

9. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. « Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer.» Am J Med 2006;119(12):1062-72.
10. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R et al. « Self-Managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms.» Am J Med 2007;120(1):72-82.
11. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Liang J, Cook R, Solymoss S, et al. « Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome.» Am J Med. 2009;122(8):762-9.
12. Laporte S, Bertoletti L, Romera A, Mismetti P, Perez de Llano LA, Meyer G. « Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients.» Thromb Res 2012;130:853-8.
13. Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D; Innohep® in Renal Insufficiency Study Steering Committee, Leizorovicz A, Siguret V, et al. « Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep® in Renal Insufficiency Study (IRIS).» Thromb Res 2011;128(1):27-38
14. Mahe I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ, et al. « Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study.» Thrombosis and haemostasis. 2007 Apr;97(4):581-6.
15. Olsson R, Korsan-Bengtzen BM, Korsan-Bengtzen GK, Lennartsson J, Waldenström J. « Serum amino transferases after low-dose heparin treatment.» Acta Med Scand 1978;204:229-230.
16. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. « Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy.» Thrombos Haemost 1989;61:55-56.
17. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. « Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients.» Drug Saf. 2002;25(10):725-33.

18. Perez-de-Llano LA, Leiro-Fernandez V, Golpe R, Nunez-Delgado JM, Palacios-Bartolome A, Mendez-Marote L, et al. « Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism : a multicentre, randomized study.» *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(8):744-9.
19. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Marti X, Colome E, Bonell A, et al. « A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis.» *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(3):349-56
20. Ryan KE, Lane DA, Flynn A, Shepperd J, Ireland HA, Curtis JR. « Dose finding study of a low molecular weight heparin, innohep, in haemodialysis.» *Thrombos Haemost* 1991;66:277-282.
21. Shilo S, Abraham AS, Breuer R, Sonnenblick M. « Hyper-transaminasemia with subcutaneous heparin therapy.» *Israel J Med Sci* 1981;17:1133-1135.
22. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A. « No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy.» *J Thromb Haemost*. 2011 Oct;9(10):1966-72.
23. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, Wipff C, Durand-Gasselien B, Laurent M, et al. « Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days.» *Thrombosis and haemostasis*. 2000 Nov;84(5):800-4.
24. Simonneau, G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. « A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism.» *N Engl J Med* 1997;337:663-669.
25. Simpson, HKL, Baird J, Allison M, Briggs JD, Rowe PA, Welsh M, et al. « Long-term use of the low molecular weight heparin tinzaparin in haemodialysis.» *Haemostasis* 1996;26:90-97.
26. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. « Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy.» *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004 Feb;190(2):495-501.

27. Sonnenblick M, Oiren A, Jacobsohn W. « Hyper-transminasemia with heparin therapy.» Br Med J 1975;3:77.
28. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermynen J. « Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia.» Anesth Analg 1994;79(6):1165-1177.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Prinnohep® (tinzaparine sodique)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Innohep® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Innohep®. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Les effets de ce médicament :

Innohep® prévient la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins des patients à risque, et il est utilisé pour le traitement des caillots existants.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas Innohep® si vous avez ou avez déjà eu :

- une allergie à Innohep® ou à ses ingrédients (p. ex., alcool benzylique, métabisulfite de sodium) ou à d'autres héparines de faible poids moléculaire (HFPM) et/ou à l'héparine;
- des antécédents de faible numération plaquettaire;
- une infection bactérienne du cœur (endocardite bactérienne);
- des saignements graves ou des affections ou maladies associées à un risque de saignement élevé;
- un trouble de la coagulation sanguine qui augmente votre risque de saigner;
- un accident vasculaire cérébral (AVC);
- un ulcère à l'estomac ou aux intestins ou un cancer ulcéreux;
- une hypertension artérielle grave non maîtrisée;
- des troubles oculaires attribuables au diabète ou à des saignements;
- une blessure ou une chirurgie au cerveau, à la moelle épinière, aux yeux ou aux oreilles;
- une prothèse valvulaire cardiaque;
- une anesthésie rachidienne ou péridurale et avez besoin de doses élevées d'Innohep®, car cela augmente le risque de saignements.

Les fioles multidoses d'Innohep® contiennent de l'alcool benzylique et leur contenu ne doit pas être administré à des enfants

âgés de moins de 3 ans, à des nourrissons prématurés ou à des nouveau-nés, en raison du risque d'apparition du syndrome de halètement (*gasping syndrome*).

L'ingrédient médicamenteux est :

La tinzaparine sodique (une héparine de faible poids moléculaire)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les seringues graduées contiennent du métabisulfite de sodium. Les fioles multidoses contiennent de l'alcool benzylique et du métabisulfite de sodium.

Les formes posologiques sont :

Seringes unidoses préremplies avec dispositif de sûreté :

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

Fioles multidoses : 20 000 UI/2 ml et 40 000 UI/2 ml

Les seringues sont munies d'une aiguille de calibre 27 (10 000 UI anti-Xa/ml et 20 000 UI anti-Xa/ml) ou 29 (20 000 UI anti-Xa/ml seulement) de ½ pouce. Toutes les seringues et les fioles Innohep® sont exemptes de latex.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Innohep® ne doit pas être administré par injection intramusculaire.
- Ne prenez pas de médicaments administrés par injection intramusculaire pendant que vous prenez Innohep®.
- L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire; par conséquent, les fioles multidoses Innohep® ne doivent pas être utilisées chez des femmes enceintes.
- Le métabisulfite de sodium contenu dans Innohep® peut provoquer une grave réaction allergique chez les asthmatiques ou chez les personnes sensibles aux sulfites.
- Innohep® doit être utilisé avec précaution chez les personnes dont le fonctionnement rénal est affaibli.

AVANT d'utiliser Innohep®, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez une maladie du foie ou des reins. Les personnes âgées doivent faire vérifier le fonctionnement de leurs reins par un médecin.
- vous avez des ulcères à l'estomac ou aux intestins ou êtes atteint de diabète;
- vous êtes asthmatique ou êtes sensible aux sulfites;
- vous présentez ou avez présenté des saignements graves, avez une maladie associée à un risque de saignements ou si votre numération plaquettaire est basse;
- vous faites de l'hypertension artérielle ou avez déjà subi un

- accident vasculaire cérébral;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou si vous allaitez;
- vous portez une prothèse valvulaire cardiaque.
- Si vous devez consulter un autre médecin ou un dentiste, n'oubliez surtout pas de l'avertir que vous suivez un traitement avec innohep®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

innohep® doit être utilisé avec précaution si vous prenez des médicaments qui peuvent être associés à un risque accru de saignement, comme des anticoagulants oraux, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'AAS, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, des substances thrombolytiques, des antagonistes de la vitamine K, de la protéine C activée et des inhibiteurs directs des facteurs Xa et IIa.

Tenez votre médecin au courant de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux vendus sans ordonnance. Ne prenez pas d'autres médicaments que ceux prescrits par votre médecin pendant que vous prenez innohep®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

innohep® doit être injecté juste sous la surface de la peau, c.-à-d. par voie sous-cutanée (à l'exception des dialyses).

Chirurgie de la hanche ou du genou : Une injection sous-cutanée est administrée après la chirurgie, une fois par jour, pendant 7 à 10 jours. Il se peut que vous receviez aussi une injection deux heures avant la chirurgie.

Chirurgie générale : Une injection sous-cutanée est administrée deux heures avant la chirurgie, suivie d'une injection par jour après la chirurgie, pendant 7 à 10 jours.

Traitement des caillots sanguins : Une dose thérapeutique (175 anti-Xa UI/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. Respectez la durée de traitement prescrite par votre médecin. Vous recevrez peut-être aussi en même temps un anticoagulant (pilule). Prenez les deux médicaments comme on vous l'a prescrit.

Pendant une hémodialyse : Une seule dose est administrée dans la tubulure du dialyseur, au début de la dialyse. Les doses des dialyses suivantes sont ajustées au besoin. Si vous présentez un risque de saignement, on administre des demi-doses lors des dialyses.

À domicile : Suivez bien les directives de votre médecin ou de votre infirmière. Ne prenez la dose prescrite d'innohep® que pendant la période spécifiée par votre médecin.

Préparation de la dose (avec les mains propres) :

Seringues graduées : Avant d'utiliser la seringue, vous devrez peut-être ajuster le volume afin qu'il corresponde à la quantité que votre médecin vous a prescrite. Afin d'ajuster la dose, tenez la seringue, l'aiguille vers le haut, et tapotez délicatement la seringue pour que la bulle d'air monte dans la partie supérieure de la

seringue. Retirez le capuchon. Appuyez lentement sur le piston de la seringue afin de faire sortir la bulle d'air. Continuez à appuyer lentement sur le piston, jusqu'à ce que le bord supérieur du joint de caoutchouc atteigne la ligne qui marque votre dose. Veuillez suivre les directives d'auto-injection, ci-dessous.

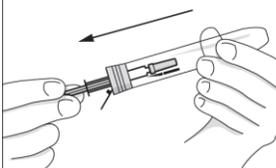
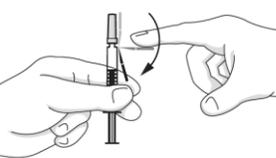
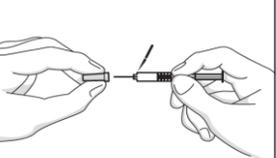
Si vous n'avez pas besoin d'ajuster la dose, il n'est pas nécessaire d'éliminer les bulles d'air de la seringue avant l'injection. Veuillez suivre les directives d'auto-injection, ci-dessous.

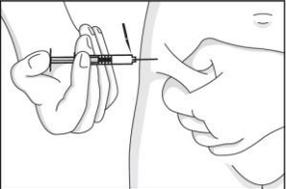
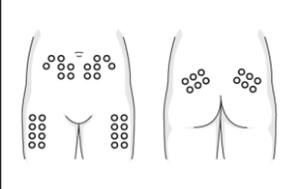
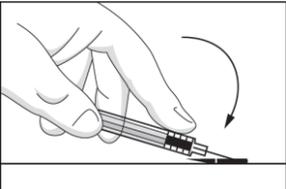
Fioles multidoses : Utilisez une seringue de 1 ml munie d'une aiguille de calibre 27 ou 29 et de 1/2 pouce de long; insérez l'aiguille dans la fiole. Retournez la fiole à l'envers et tirez lentement sur le piston afin d'aspirer la dose désirée. Aspirez-en plus si vous voyez une bulle d'air dans la seringue. Tapotez délicatement la seringue et éliminez bien toutes les bulles d'air en poussant légèrement sur le piston. Assurez-vous d'avoir la bonne dose. Si nécessaire, replacer le capuchon sur l'aiguille, en attendant l'utilisation.

Directives d'auto-injection :

Une bonne technique d'injection permet d'éviter la douleur et l'apparition d'ecchymoses au point d'injection. Les seringues avec dispositif de sûreté innohep® sont conçues en vue d'éviter les blessures accidentelles causées par l'aiguille. Suivez bien ces directives afin de bien utiliser le dispositif de sûreté.

Lavez-vous les mains avant de faire l'injection du médicament. À l'aide d'un tampon imbibé d'alcool, essuyez délicatement (ne frottez pas) la peau dans la région du point d'injection pour la nettoyer; laissez sécher.

<p>1. Ouvrez le clapet de couleur qui ferme tube contenant la seringue en le rabattant complètement. Sortez la seringue et inspectez-en le contenu avant de l'utiliser. Si le médicament est trouble ou s'il contient des particules, n'utilisez pas cette seringue et prenez-en une autre. Si la solution est incolore ou légèrement jaunâtre, vous pouvez l'utiliser.</p>	
<p>2. Avant de retirer le capuchon de l'aiguille, rabattez le dispositif de sûreté (languette orange) loin du capuchon, vers le corps de la seringue.</p>	
<p>3. Ôtez le capuchon protecteur de l'aiguille en tirant dessus tout droit, sans courber l'aiguille. Si nécessaire, ajustez la seringue à la dose</p>	

	que votre médecin vous a prescrite, comme on le décrit précédemment.
4.	<p>Pincez délicatement un pli de peau entre votre pouce et votre index. Avec l'autre main, insérez délicatement l'aiguille dans le pli de la peau, en gardant un angle droit. Faites attention de ne pas injecter le médicament dans le muscle. Assurez-vous que le dispositif de sûreté ne gêne pas vos gestes.</p> 
5.	<p>Appuyez sur le piston jusqu'au fond afin d'injecter toute la dose dans le tissu adipeux de la peau. La partie inférieure de votre abdomen est la zone de choix pour l'injection. Vous pouvez aussi faire l'injection dans le côté de la cuisse, le bas du dos ou la partie supérieure du bras. Évitez la région du nombril.</p>  <p>Attendez quelques secondes, le temps que la solution se disperse. Retirez délicatement l'aiguille, puis lâchez le pli de peau. À l'aide d'un tampon, appliquez une légère pression sur le point d'injection. La prochaine fois, choisissez un autre point d'injection (p. ex. passez du côté gauche au côté droit de l'abdomen).</p>
6.	<p>En vous servant de l'arête d'une surface dure, rabattez le dispositif de sûreté dans sa position originale, le long de l'aiguille. Placez le dispositif de sûreté à plat sur une surface dure et appuyez fermement sur la seringue, jusqu'à ce que l'aiguille s'insère dans les rainures du dispositif en faisant « clic ».</p> 
7.	<p>Remettez la seringue utilisée dans son contenant, l'aiguille vers le bas, et refermez le tube ou jetez la seringue dans un contenant pour objets pointus. La seringue est maintenant bien rangée. Apportez les tubes contenant les seringues usagées ou le contenant pour objets pointus à l'hôpital ou à votre pharmacie afin qu'ils les jettent. Gardez les seringues usagées hors de la portée des enfants.</p>

Un surdosage accidentel peut entraîner des saignements qu'il est impossible de résoudre à domicile.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

L'administration d'Innohep® peut causer des saignements pouvant entraîner des conséquences graves ou qui risquent de mettre votre vie en danger. On a déjà signalé des accidents vasculaires cérébraux et des saignements internes graves. Innohep® est généralement bien toléré lorsqu'on l'utilise en suivant les indications.

Si vous remarquez n'importe lequel des effets suivants pendant votre traitement par Innohep®, communiquez immédiatement avec votre médecin :

- saignement persistant au point d'injection ou à des plaies chirurgicales;
- ecchymoses sans cause apparente;
- réactions allergiques;
- autres saignements, comme saignements du nez abondants, sang dans les urines, toux sanglante, vomissements de sang ou gencives qui saignent de façon excessive lorsque vous brossez les dents;
- coloration violacée ou rougeâtre ou douleur et ecchymoses autour du point d'injection;
- étourdissements, pouls rapide, essoufflement. Ces signes peuvent indiquer la présence d'un saignement interne.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : QUELLE EST LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAUT-IL FAIRE?

Symptôme/effet	Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
Rare : Épisode de saignement majeur (p. ex. saignement à une plaie chirurgicale, accident vasculaire cérébral, sang dans les urines).	√
Rare : Réaction allergique (notamment : épisode asthmatique grave).	√

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets secondaires. En présence de tout effet inattendu lors de l'utilisation d'Innohep®, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante, soit de 15 à 25 °C.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, n'en prenez pas une double. Poursuivez avec votre prochaine injection prévue. Si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdosage :

Gardez innohep® dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.leo-pharma.com/canada ou en communiquant avec le promoteur, LEO Pharma Inc., au : 1-800-668-7234

Le présent feuillet a été rédigé par LEO Pharma Inc.

®Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill, Ontario

Dernière révision : 26 mai 2017