

FLUMAX 2000 anti-Xa UI/0,2 ml - FLUMAX 4000 anti-Xa UI/0,4 ml

FLUMAX 6000 anti-Xa UI/0,6 ml - FLUMAX 8000 anti-Xa UI/0,8 ml

Enoxaparine sodique

FORMES ET PRESENTATIONS :

FLUMAX 2000 UI anti-Xa/0,2 ml : Enoxaparine sodique 20 mg/0,2 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.

FLUMAX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml : Enoxaparine sodique 40 mg/0,4 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.

FLUMAX 6000 UI anti-Xa/0,6 ml : Enoxaparine sodique 60 mg/0,6 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.

FLUMAX 8000 UI anti-Xa/0,8 ml : Enoxaparine sodique 80 mg/0,8 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.

COMPOSITION : (par seringue pré-remplie) FLUMAX 2000 UI anti-Xa /0,2 ml : Principe actif : Enoxaparine sodique 20 mg, Excipients : E.P.P.I q.s.p. 0,2 ml ; FLUMAX 4000 UI anti-Xa /0,4 ml : Principe actif : Enoxaparine sodique 40 mg, Excipients : E.P.P.I q.s.p. 0,4 ml ; FLUMAX 6000 UI anti-Xa /0,6 ml : Principe actif : Enoxaparine sodique 60 mg, Excipients : E.P.P.I q.s.p. 0,6 ml ; FLUMAX 8000 UI anti-Xa /0,8 ml : Principe actif : Enoxaparine sodique 80 mg, Excipients : E.P.P.I q.s.p. 0,8 ml.

PROPRIETE PHARMACOLOGIQUE : L'énoxaparine sodique est un antithrombotique du groupe de l'héparine. L'énoxaparine sodique est une héparine de bas poids moléculaire et présente une activité anti-Xa élevée (100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombotique (28 UI/mg). Aux doses préconisées dans les différentes indications, l'énoxaparine sodique n'allonge pas le temps de saignement. Aux doses prophylactiques, l'énoxaparine sodique n'entraîne pas de modification notable du temps de céphaline activée (TCA). Elle ne modifie pas l'agrégation plaquettaire ni la fixation du fibrinogène sur les plaquettes.

INDICATIONS :

FLUMAX 2000 UI anti-Xa : 1- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque modéré. 2- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

FLUMAX 4000 UI anti-Xa : 1- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque élevée. 2- Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë ; •Insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ; • Insuffisance respiratoire aiguë ; • Episode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux. 3- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

FLUMAX 6000 UI anti-Xa et FLUMAX 8000 UI anti-Xa : 1- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. 2- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, en association avec l'aspirine. 3- Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

CONTRE INDICATIONS :

Absolues : Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) : Hypersensibilité à l'énoxaparine, à l'héparine ou à ses dérivés incluant les autres HBPM ; Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou THH) grave de type II, induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire ; Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine) ; Lésion organique susceptible de saigner ; Saignement évolutif cliniquement significatif. A doses curatives : Hémorragie intracérébrale ; En l'absence de données, si insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft), en dehors de la situation particulière de la dialyse. Dans l'insuffisance rénale sévère, utiliser l'héparine non fractionnée. Pour le calcul de la formule de Cockcroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du

patient ; Une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie ne doit jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

Relatives : A doses curatives : Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral ; Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes) ; Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min) ; Chez tous les sujets, quel que soit l'âge : acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS (voie générale) ; dextran 40 (voie parentérale). A doses préventives : Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) ; Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale ; Chez le sujet âgé de plus de 65 ans : acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS (voie générale) ; dextran 40 (voie parentérale).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

* Posologie :

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie : *Solution injectable à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml et 4000 UI anti-Xa/0,4 ml* : Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale. Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intrarachidien. *Fréquence d'administration* : 1 injection par jour. *Dose administrée* : Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie. - Situation à risque thrombogène modéré : Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thromboembolique élevé, la prévention efficace de la maladie thromboembolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2000 UI anti-Xa (0,2 ml). Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention. - Situation à risque thrombogène élevé : Chirurgie de la hanche et du genou : La posologie est de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) à raison d'une injection quotidienne. Le schéma thérapeutique étudié comporte soit une première injection de 4000 UI anti-Xa (dose totale) effectuée 12 heures avant l'intervention, soit une première injection de 2000 UI anti-Xa (moitié de dose) 2 heures avant l'intervention ; Autres situations : Lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou). *Durée de traitement* : Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient. En chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient. L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche par une injection d'énoxaparine à la dose de 4000 UI anti-Xa/j durant 4 à 5 semaines après l'intervention a été établi. Si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux. Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par antivitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique en milieu médical : *Solution injectable à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml*. *Dose administrée* : La posologie est de 40 mg, soit 4000 UI anti-Xa/0,4 ml à raison d'une injection sous-cutanée par jour. *Durée du traitement* : Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée

au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboembolique persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par antivitamine K.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle, hémodialyse : *Solution injectable à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml et 4000 UI anti-Xa/0,4 ml* : Injection par voie intravasculaire (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse). Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extrarénale est obtenue en injectant une dose initiale de 100 UI anti-Xa/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour des séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle. La dose maximale recommandée est de 100 UI anti-Xa/kg. Chez les patients hémodialysés à haut risque hémorragique (en particulier dialysés pré ou postopératoires) ou présentant un syndrome hémorragique en évolution, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose de 50 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire double) ou de 75 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire simple).

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP), avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique : *Solution injectable à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml et 8000 UI anti-Xa/0,8 ml* : Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés. *Fréquence d'administration* : 2 injections par jour, espacées de 12 heures. *Dose administrée* : La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg. La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids > 100 kg ou < 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose. *Durée de traitement des TVP* : Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

Traitement curatif de l'angor instable/IDM sans onde Q : *Solution injectable à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml et à 8000 UI anti-Xa/0,8 ml* : L'énoxaparine est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 100 UI anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La durée recommandée de traitement est de 2 à 8 jours environ, jusqu'à stabilisation clinique.

Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire : *Solution injectable à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml et à 8000 UI anti-Xa/0,8 ml* : Bolus IV initial de 3000 UI anti-Xa suivi d'une injection SC de 100 UI anti-Xa/kg dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures (au maximum 10 000 UI anti-Xa pour les deux premières doses SC). La première dose d'énoxaparine est administrée dans un délai compris entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement thrombolytique (fibrino-spécifique ou non). La durée recommandée de traitement est de 8 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, si l'hospitalisation est inférieure à 8 jours. Traitement associé : l'administration d'aspirine doit être instaurée dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivie à une posologie comprise entre 75 mg et 325 mg par jour pendant au moins 30 jours, sauf indication contraire. En cas d'angioplastie coronaire : - si la dernière injection SC d'énoxaparine a été faite moins de 8 heures avant l'inflation du ballon, aucune administration supplémentaire n'est nécessaire ; - si la dernière administration SC a été faite plus de 8 heures avant l'inflation du ballon, un bolus de 30 UI anti-Xa/kg d'énoxaparine en IV doit être administré. Pour améliorer la précision des volumes à injecter, une dilution du produit à 300 UI/ml (soit 0,3 ml d'énoxaparine dilué dans 10 ml) est recommandée. Les volumes à injecter en cas de dilution effectuée lors d'une angioplastie coronaire sont calculés en fonction du poids et sont représentés comme suit : [Poids (kg), Dose nécessaire (UI), Volume à injecter si dilution à 300 UI/ml(mL)] : **pour 45 kg, 1350 UI, 4,5 ml pour 50 kg, 1500 (UI), 5 / pour 55 kg, 1650 UI, 5,5 ml / pour 60 kg, 1800 UI, 6 ml / pour 65 kg, 1950 UI, 6,5 ml / pour 70 kg, 2100 UI, 7 ml / pour 75 kg, 2250 UI, 7,5 ml / pour 80 kg, 2400 UI, 8 ml / pour 85 kg, 2550 UI, 8,5 ml / pour 90 kg, 2700 UI, 9 ml / pour 95 kg, 2850**

UI, 9,5 ml / pour 100 kg, 3000 UI, 10 ml * soit 0,3 ml d'énoxaparine dilué dans 10 ml. Patients âgés de 75 ans et plus, dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : ne pas administrer le bolus IV initial. Administrer une dose de 75 UI anti-Xa/kg en SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI anti-Xa pour les deux premières injections seulement).

* **Mode d'administration** : L'énoxaparine sodique doit être administrée par voie sous-cutanée profonde en traitement prophylactique et curatif et par voie intravasculaire au cours de l'hémodialyse ; Ne pas injecter par voie intra musculaire ; Les seringues pré-remplies sont prêtes à l'emploi et ne doivent pas être purgées avant l'injection. L'administration sous-cutanée d'énoxaparine sodique doit être réalisée de préférence chez le patient couché, dans le tissu sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'injection proprement dite consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

* **Surdosage** : Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques. En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants : son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ; en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription. La neutralisation est, dans ce cas, effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate). La dose de protamine utile est fonction : 1- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire, si l'énoxaparine sodique a été administrée dans les 8 dernières heures) ; 2- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine : a/ une perfusion de 50 UAH de protamine pour 100 UI anti-Xa d'énoxaparine sodique pourra être administrée si l'administration d'énoxaparine sodique a eu lieu plus de 8 heures auparavant, ou si une seconde dose de protamine semble nécessaire ; b/ si l'injection d'énoxaparine sodique a eu lieu plus de 12 heures auparavant, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine. Ces recommandations concernent des patients à fonction rénale normale lors de doses répétées. Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa. Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures. En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités. *Mise en garde* : **Risque hémorragique** : Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...). Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés : chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ; en cas d'insuffisance rénale ; en cas de poids inférieur à 40 kg ; en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ; en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ; en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique. Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours. Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas. **Risque de thrombopénie induite par l'héparine (THH)** : Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel

qu'aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité, phlébite, embolie pulmonaire, ischémie aiguë des membres inférieurs, voire infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes. **Utilisation chez l'enfant :** En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée. **Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques (solution injectable à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml et à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml) :** L'utilisation de l'énoxaparine en prophylaxie des accidents thromboemboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été spécifiquement étudiée. Cependant, des cas isolés de thrombose de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques ont été rapportés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine en prévention des accidents thromboemboliques. **Femmes enceintes :** dans une étude clinique menée chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques et recevant 100 UI anti-Xa/kg deux fois par jour d'énoxaparine pour réduire le risque d'accident thromboembolique, deux femmes sur huit ont développé une thrombose ayant entraîné une obstruction de la valve ayant entraîné la mort maternelle et foetale. De plus, des cas isolés de thrombose de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques chez des femmes enceintes recevant de l'énoxaparine en prévention des accidents thromboemboliques ont été rapportés après commercialisation. Le risque d'accident thromboembolique pourrait donc être plus élevé chez ces patientes. **Prophylaxie médicale (solution injectable à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml) :** Dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque thromboembolique veineux suivants : âge > 75 ans ; cancer ; antécédents thromboemboliques veineux ; obésité ; traitement hormonal ; insuffisance cardiaque ; insuffisance respiratoire chronique. En prophylaxie médicale, l'expérience disponible chez les patients âgés de plus de 80 ans dont le poids est inférieur à 40 kg est très limitée. **Précautions d'emploi : Hémorragie :** Comme avec tous les anticoagulants, des saignements peuvent se produire. En cas de saignement, l'origine de cette hémorragie devra être recherchée, et un traitement approprié devra être mis en place ; **Fonction rénale :** Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé, à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient : Chez l'homme : $Clcr = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / [0,814 \times \text{créatininémie}]$, avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en $\mu\text{mol/l}$. Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85. Lorsque la créatininémie est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8. La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives. **Surveillance biologique :** * **Surveillance plaquettaire/Thrombopénie induite par héparine (TIH) :** Il existe un risque de thrombopénie grave, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire) d'origine immunologique, dite de type II. En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée. Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement. Si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers (c'est-à-dire chirurgie de la hanche, 2^e et 3^e trimestre des grossesses à risque), le rythme de contrôle sera de 2 fois par semaine, pendant le 1^{er} mois de traitement (période de risque maximal), puis porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement (dosages utilisés aux doses préventives). Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 100 000/mm³ et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur deux numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récidive en cas de réintroduction de l'héparine peut persister plusieurs années, voire indéfiniment. Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH

constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas : - Un contrôle immédiat de la numération - La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente - La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH. Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparinoïde doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoiïde sodique ou hirudine, prescrits, suivant les cas, à dose préventive ou curative. Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK. * **Relais de l'héparine par les AVK :** Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK. En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparinoïde doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs. * **Contrôle de l'activité anti-Xa :** La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage. Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe : - une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 à 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives ; - un poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité) ; - une hémorragie inexpliquée. A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse. Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est, le cas échéant, recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire environ 4 heures après la 3^e administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour. La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée. Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente. A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (\pm écart-type) à la 4^e heure, après la 7^e administration pour l'énoxaparine délivrée à la dose de 100 UI anti-Xa/kg par injection 2 fois par 24 h, a été de 1,20 UI anti-Xa/ml \pm 0,17. Cette valeur moyenne a été observée au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique). **Temps de céphaline avec activateur (TCA) :** Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile. **Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM (solution injectable à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml et à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml) :** Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intrarachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale. Le risque d'hématome intrarachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter qu'avec la rachianesthésie. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux. Si un traitement préopératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie locorégionale rachidienne a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection préopératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 heures entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en

raison du risque d'hématome intrarachidien. Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique. Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine). **Situations à risque :** La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants : - insuffisance hépatique ; - antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner ; - maladies vasculaires de la choriotriente ; - en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière ; - la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible ; - utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. **Procédures de revascularisation par angioplastie coronaire (solution injectable à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml et à 8000 UI anti-Xa/0,8 ml) :** Afin de limiter les risques d'hémorragie en cas d'angioplastie coronaire lors du traitement de l'angor instable, de l'infarctus du myocarde sans onde Q et de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, il est recommandé de se conformer strictement aux intervalles préconisés entre les injections d'énoxaparine. Il est important de réaliser l'hémostase au point de ponction vasculaire après angioplastie coronaire. Si un dispositif d'occlusion est utilisé, le désilet peut être retiré immédiatement. Si une compression manuelle est effectuée, le désilet doit être retiré 6 heures après la dernière injection SC/IV d'énoxaparine. Si le traitement par énoxaparine est poursuivi, l'injection suivante doit être effectuée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait du désilet. Une surveillance du site de ponction doit être effectuée afin de détecter tout signe d'hémorragie ou d'hématome.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : **Grossesse :** Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'énoxaparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. * **Traitement préventif au 1^{er} trimestre et traitement curatif :** En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'énoxaparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine à dose préventive pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse. Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuée lors d'un traitement curatif par HBPM. Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif. * **Traitement préventif au cours des 2^e et 3^e trimestres :** En clinique, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2^e et 3^e trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions. En conséquence, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire. Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif. **Allaitement :** La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, le traitement par

l'énoxaparine n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : Il est recommandé d'arrêter le traitement avec tout autre agent affectant l'hémostase avant d'administrer l'énoxaparine sodique à moins que strictement indiqué. Ces agents incluent les médicaments tels l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), les Anti-Inflammatoires non stéroïdiens (voie générale) dont le kétorolac, la ticlopidine, le clopidogrel, le dextran 40 (voie parentérale), les glucocorticoïdes (voie générale), les thrombolytiques et les anticoagulants, les antiagrégants plaquetitaires dont les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa. Comme pour toutes les autres héparines de bas poids moléculaire, si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique devra être utilisée sous surveillance clinique et biologique attentive, si nécessaire.

LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS :

Manifestations hémorragiques ; elles surviennent essentiellement en présence de : * facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses, âge, insuffisance rénale, faible poids ; * non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids. De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale. Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes. L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement. Des thrombopénies ont été rapportées ; elles sont de deux types : * les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm³), précoces (avant le 5^e jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ; * rarement, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée. Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes. De rares nécroses cutanées au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate. Rares manifestations allergiques cutanées ou générales, susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament. Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé. Élévation transitoire des transaminases. Quelques cas d'hyperkalémie. De très rares cas de vascularites dues à une hypersensibilité cutanée ont été rapportés.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste I, uniquement sur ordonnance médicale.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

PRESENTATION ET NUMERO D'AMM : FLUMAX 2000 anti-Xa UI/0,2 ml Boîte de 02 seringues pré-remplies N° AMM 70 DMP/21/NCV. FLUMAX 4000 anti-Xa UI/0,4 ml Boîte de 02 seringues pré-remplies N° AMM 72 DMP/21/NCV. FLUMAX 6000 anti-Xa UI/0,6 ml Boîte de 02 seringues pré-remplies N° AMM 69 DMP/21/NCV. FLUMAX 8000 anti-Xa UI/0,8 ml Boîte de 02 seringues pré-remplies N° AMM 71 DMP/21/NCV.

DATE DE LA DERNIERE REVISION : Mars 2011
Fabriqué par MÉDIS BP 206-8000 Nabeul- Tunisie
Distribué par HEMOLAB PHARMA, Z.I. Sahel Lot N° 125- HAD SOUALEM D.Bricha, Pharmacie Responsable

Ceci est un médicament.

- Un médicament est un produit mais pas comme les autres.
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qu'il vous a prescrit, suivez les conseils de votre pharmacien.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ses indications et ses contre-indications.
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.
- N'en reprenez pas, n'augmentez pas les doses sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants