



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 ; Hémarragie** : Comme avec tous les anticoagulants, des saignements peuvent se produire. En cas de saignement, l'origine de cette hémarragie 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 µmol/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<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre des grossesses à risque), le rythme de contrôle sera de 2 fois par semaine, pendant le 1<sup>er</sup> 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/mm<sup>3</sup> et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur deux numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10<sup>e</sup> 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 récurrence 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 : danaparoiide 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 hémarragique, 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 hémarragie 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> heure, après la 7<sup>e</sup> 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 cathétères 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 choriortine ; - 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse. Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées 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<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres** : En clinique, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> 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 glucocorticoides (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 hémarragiques ; 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/mm<sup>3</sup>), précoces (avant le 5<sup>e</sup> 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