ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable

Chaque seringue préremplie contient 2 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 20 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,2 ml d'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP
L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours. L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

<u>Populations particulières</u>

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC

uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- Insuffisance rénale sévère

En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- Insuffisance rénale modérée et légère

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration
Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC.
- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.

- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- Technique d'injection SC :

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Après administration, ne pas frotter le site d'injection.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

- Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu) :

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.
Pour l'injection IV, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose à 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

  - Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

  - Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	**Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injection dans une ligne artérielle :

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

- *Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)*

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)*

Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire

Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

- *Aux doses utilisées pour la prophylaxie*

  Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
  Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

- *Aux doses utilisées pour le traitement*

  Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
  Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.

Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Traçabilité*

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

- *Généralités*

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

- *Antécédents de TIH (> 100 jours)*

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

- *Surveillance de la numération plaquettaire*

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.

En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

- *Hémorragie*

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

- *Tests biologiques*

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

- *Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire*

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridiuraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout

signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

- *Nécrose cutanée/Vascularite cutanée*

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

- *Procédures de revascularisation coronaire percutanée*

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection IV/SC d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

- *Endocardite infectieuse aiguë*

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

- *Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

- *Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

- *Patients âgés*

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

- *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

- *Insuffisance hépatique*

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

- *Patients de faible poids*

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

- *Patients obèses*

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

- *Hyperkaliémie*

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

- *Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)*

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :

- *Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :*
  - les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
  - le Dextran 40 ;
  - les glucocorticoïdes systémiques.

- *Médicaments augmentant le taux de potassium :*

Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement
Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

<u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u>
Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine $\geq$ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Hémorragie[α]** *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie[α]**	*Très fréquent* **Hémorragie[α]** *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent* [β]: **Hémorragie**	*Fréquent :* **Hémorragie[α]** *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie[α]** *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Thrombocy-tose[β]** *Fréquent :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Très fréquent* : **Thrombocytose[β]** *Fréquent :* **Thrombocyto-pénie**	*Fréquence inconnue :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Fréquent :* **Thrombocytose[β]** **Thrombopénie** *Très rare :* **Thrombopénie immuno-allergique**

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration IV, extracorporelle ou SC d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge
Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection IV lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques
L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	**Placebo SC une fois par jour n (%)**
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valeur p par rapport au placebo = 0,008 chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537		

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] SC) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour n (%)	**Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)**	**Placebo n (%)**
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique. *valeur p par rapport au placebo = 0,0002			

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :
- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection IV d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection SC étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie SC a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales
Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration SC unique et répétée, et après une administration IV unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption
La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection SC, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration SC unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration SC de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration SC est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection SC et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution
Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation
L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substanceà faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures.
L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids

Après l'administration répétée d'une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses SC.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie SC pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j SC et IV pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses SC allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :
L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de pour préparations injectables (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie
3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.
8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,2 ml de solution dans :
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène bleu. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîtes de :
- 1, 2, 6, 10, 20 et 50 seringue(s) préremplie(s)
- 2, 6, 10, 20, 50 et 90 seringues prémplies avec système de sécurité
- 6, 10 et 20 seringues prémplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 6 seringues prémplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité
Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

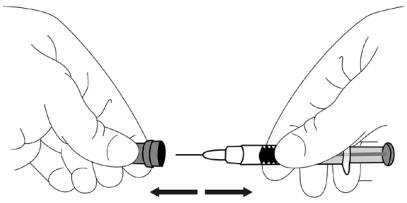
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

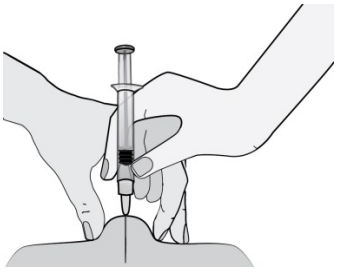


N’appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

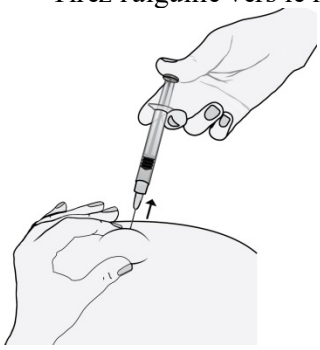
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d’un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin

ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

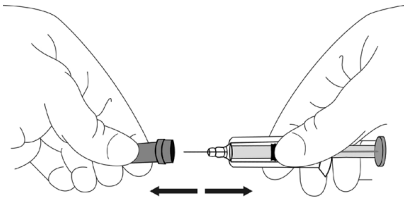
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

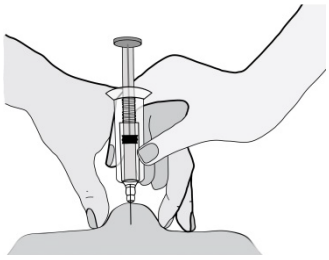


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

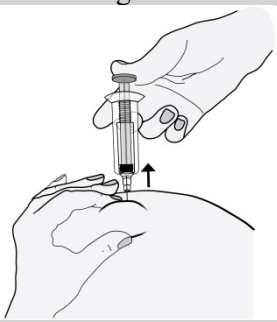
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



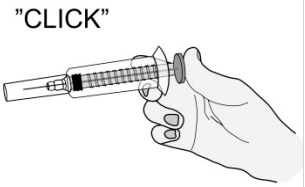
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

<u>Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec UltraSafe Passive système de sécurité</u>

Votre seringue préremplie est équipée d'un UltraSafe Passive système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

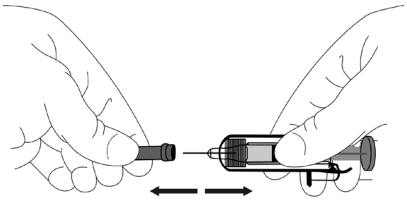
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

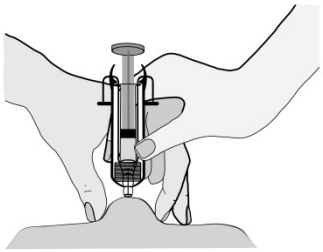


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

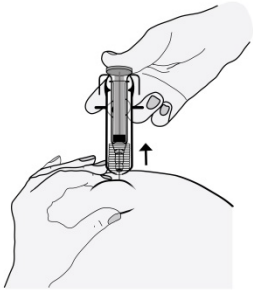
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



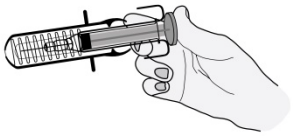
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée. La seringue se bloque dans cette position.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité activé manuellement

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité activé manuellement attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.

- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

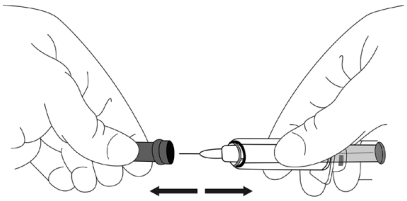
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

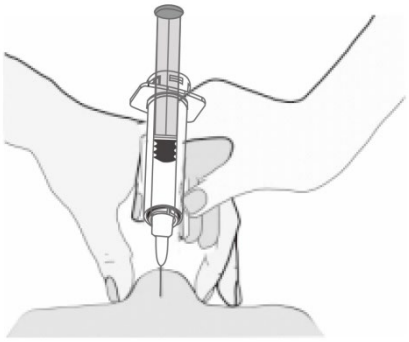


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

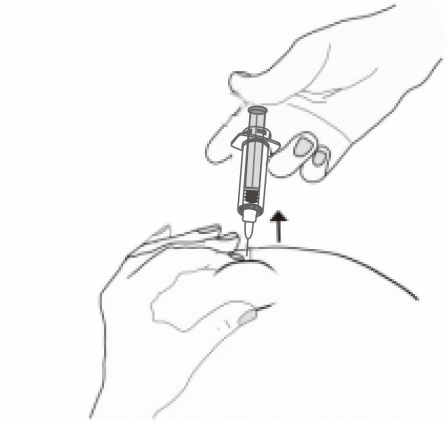
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



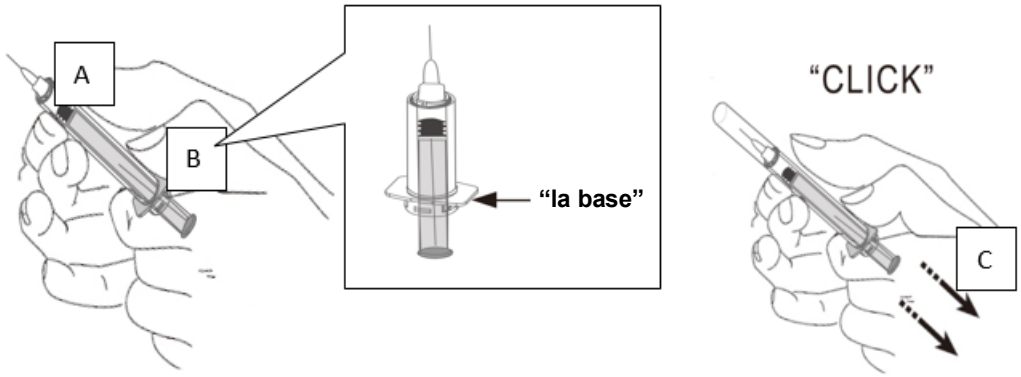
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Tenez fermement le tube de la seringue d'une main (A). Avec l'autre main, tenez la base les «ailes» de la seringue (B), et tirez la base jusqu'à ce que vous entendiez un clic (C). Maintenant, l'aiguille utilisée est complètement protégée.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable

Chaque seringue préremplie contient 4 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 40 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,4 ml d'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP
L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours. L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

<u>Populations particulières</u>

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg)

SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- Insuffisance rénale sévère

En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- Insuffisance rénale modérée et légère

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration
Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC.
- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.

- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- Technique d'injection SC :

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Après administration, ne pas frotter le site d'injection.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

- Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu) :

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.
Pour l'injection IV, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

  - Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

  - Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	**Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injection dans une ligne artérielle :

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

- *Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)*

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)*

Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire

Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

- *Aux doses utilisées pour la prophylaxie*

  Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
  Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

- *Aux doses utilisées pour le traitement*

  Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
  Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.

Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Traçabilité*

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

- *Généralités*

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

- *Antécédents de TIH (> 100 jours)*

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

- *Surveillance de la numération plaquettaire*

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.

En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

- *Hémorragie*

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

- *Tests biologiques*

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

- *Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire*

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridiuraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout

signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

- *Nécrose cutanée/Vascularite cutanée*

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

- *Procédures de revascularisation coronaire percutanée*

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection IV/SC d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

- *Endocardite infectieuse aiguë*

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

- *Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

- *Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

- *Patients âgés*

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

- *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

- *Insuffisance hépatique*

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

- *Patients de faible poids*

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

- *Patients obèses*

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

- *Hyperkaliémie*

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

- *Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)*

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :

- *Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :*
  - les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
  - le Dextran 40 ;
  - les glucocorticoïdes systémiques.

- *Médicaments augmentant le taux de potassium :*

Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement
Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

<u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u>
Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine $\geq$ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Hémorragie**[α] *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α]	*Très fréquent* **Hémorragie**[α] *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent* [β]: **Hémorragie**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α] *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α] *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Thrombocy-tose**[β] *Fréquent :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Très fréquent* : **Thrombocytose**[β] *Fréquent :* **Thrombocyto-pénie**	*Fréquence inconnue :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Fréquent :* **Thrombocytose**[β] **Thrombopénie** *Très rare :* **Thrombopénie immuno-allergique**

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration IV, extracorporelle ou SC d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge
Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection IV lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques
L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	**Placebo SC une fois par jour n (%)**
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valeur p par rapport au placebo = 0,008 chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537		

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] SC) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour n (%)	**Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)**	**Placebo n (%)**
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique. *valeur p par rapport au placebo = 0,0002			

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP) *Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants : - énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5) - énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).			

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]

Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection IV d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection SC étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie SC a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales
Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration SC unique et répétée, et après une administration IV unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption
La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection SC, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration SC unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration SC de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration SC est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection SC et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution
Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation
L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures.
L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids

Après l'administration répétée d'une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses SC.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie SC pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j SC et IV pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses SC allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :
L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie
3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.
8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,4 ml de solution dans :
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène jaune. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîtes de :
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 et 50 seringues préremplies
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 et 90 seringues préremplies avec système de sécurité
- 2, 6, 10, 20 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 6 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

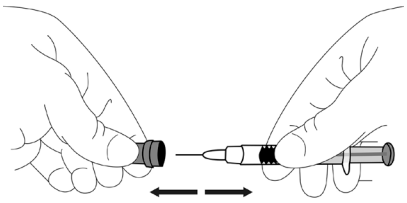
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

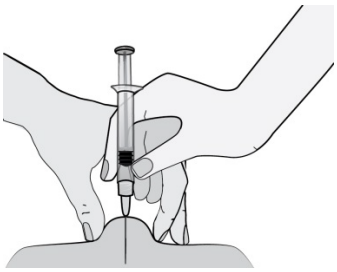


N’ appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Cela pourrait entraîner une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

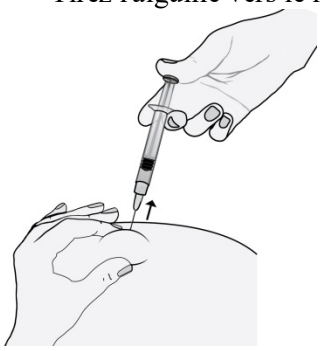
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

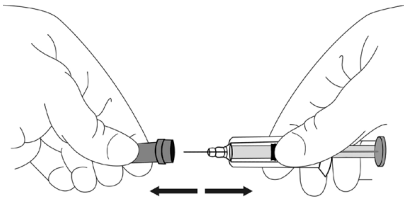
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

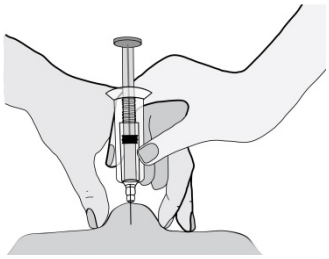


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

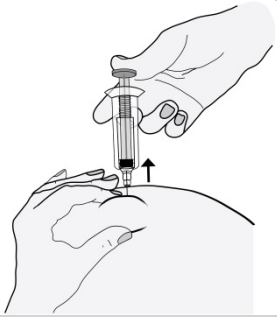
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



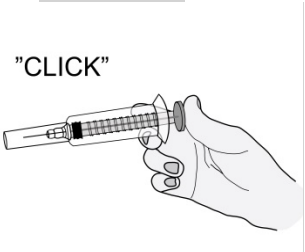
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec UltraSafe Passive système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un UltraSafe Passive système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si

on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

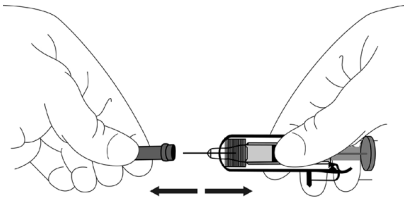
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

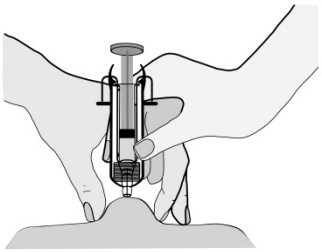


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

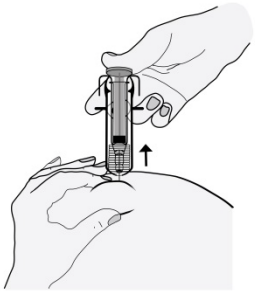
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



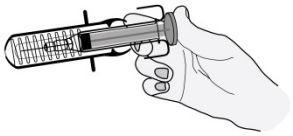
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée. La seringue se bloque dans cette position.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité activé manuellement

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité activé manuellement attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

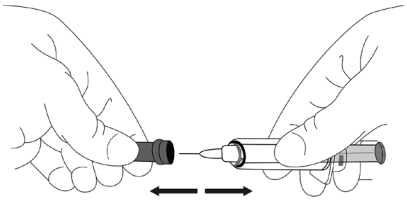
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

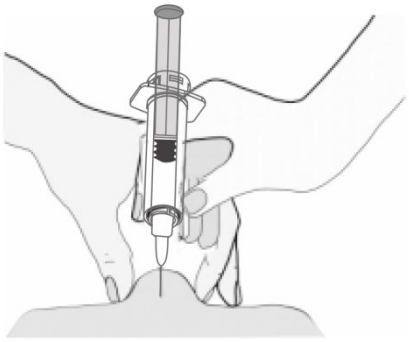


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Cela pourrait entraîner une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

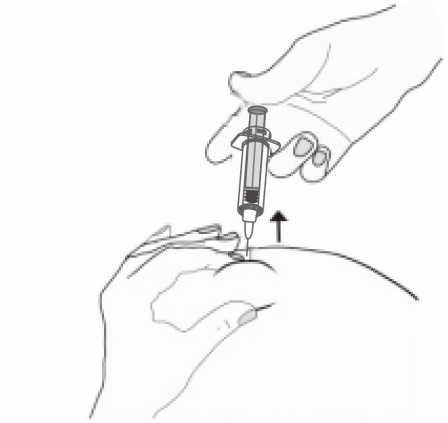
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



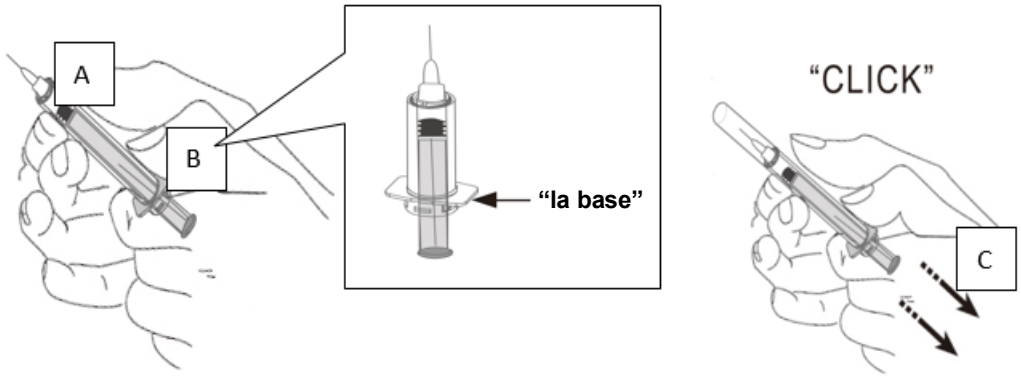
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Tenez fermement le tube de la seringue d'une main (A). Avec l'autre main, tenez la base les «ailes» de la seringue (B), et tirez la base jusqu'à ce que vous entendiez un clic (C). Maintenant, l'aiguille utilisée est complètement protégée.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable

Chaque seringue préremplie contient 6 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 60 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,6 ml d'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP
L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours. L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

<u>Populations particulières</u>

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg)

SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- Insuffisance rénale sévère

En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- Insuffisance rénale modérée et légère

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration
Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC.
- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.

- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- Technique d'injection SC :

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Après administration, ne pas frotter le site d'injection.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

- Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu) :

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.
Pour l'injection IV, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose à 5 % préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

  - Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

  - Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	**Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injection dans une ligne artérielle :

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

- *Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)*

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)*

Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire

Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

- *Aux doses utilisées pour la prophylaxie*

  Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
  Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

- *Aux doses utilisées pour le traitement*

  Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
  Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.

Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Traçabilité*

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

- *Généralités*

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

- *Antécédents de TIH (> 100 jours)*

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

- *Surveillance de la numération plaquettaire*

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.

En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

- *Hémorragie*

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

- *Tests biologiques*

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

- *Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire*

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout

signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

- *Nécrose cutanée/Vascularite cutanée*

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

- *Procédures de revascularisation coronaire percutanée*

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection IV/SC d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

- *Endocardite infectieuse aiguë*

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

- *Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

- *Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

- *Patients âgés*

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

- *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

- *Insuffisance hépatique*

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

- *Patients de faible poids*

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

- *Patients obèses*

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

- *Hyperkaliémie*

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

- *Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)*

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :

- *Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :*
  - les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
  - le Dextran 40 ;
  - les glucocorticoïdes systémiques.

- *Médicaments augmentant le taux de potassium :*

Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement
Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

<u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u>
Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine $\geq$ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Hémorragie**[α] *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α]	*Très fréquent* **Hémorragie**[α] *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent* [β]: **Hémorragie**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α] *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α] *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Thrombocy-tose**[β] *Fréquent :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Très fréquent* : **Thrombocytose**[β] *Fréquent :* **Thrombocyto-pénie**	*Fréquence inconnue :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Fréquent :* **Thrombocytose**[β] **Thrombopénie** *Très rare :* **Thrombopénie immuno-allergique**

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration IV, extracorporelle ou SC d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge
Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection IV lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques
L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	**Placebo SC une fois par jour n (%)**
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valeur p par rapport au placebo = 0,008 chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537		

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] SC) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour n (%)	**Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)**	**Placebo n (%)**
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique. *valeur p par rapport au placebo = 0,0002			

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP) *Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants : - énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5) - énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).			

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]

Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection IV d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection SC étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie SC a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales
Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration SC unique et répétée, et après une administration IV unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption
La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection SC, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration SC unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration SC de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration SC est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection SC et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution
Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation
L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures.
L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids

Après l'administration répétée d'une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses SC.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie SC pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j SC et IV pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses SC allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :
L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie
3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.
8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,6 ml de solution dans :
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène orange. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en

polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîtes de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10, 12, 20, 24 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 10 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

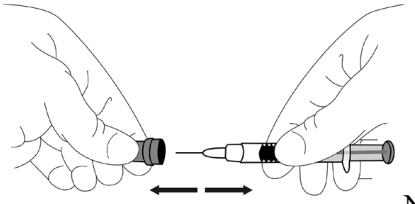
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

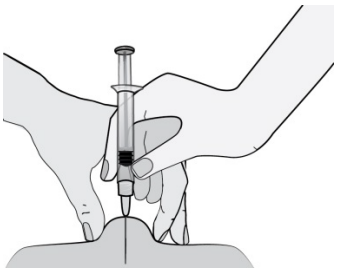


N’appuyez sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

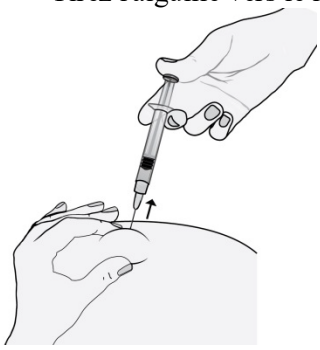
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

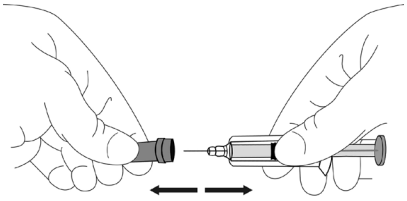
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

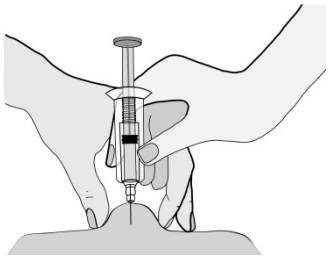


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Cela pourrait entraîner une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

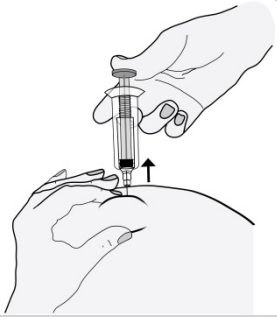
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



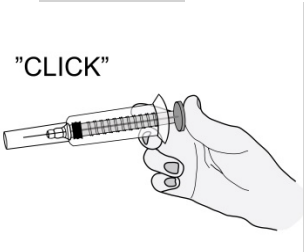
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec UltraSafe Passive système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un UltraSafe Passive système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si

on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide a l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

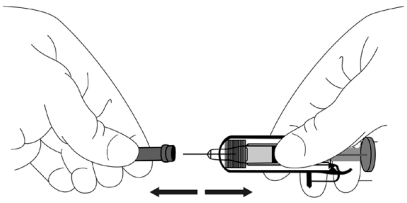
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

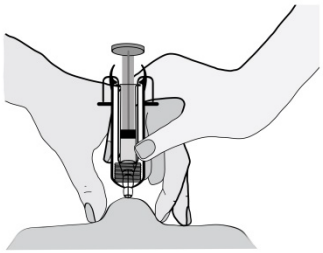


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

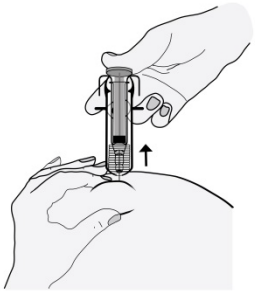
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



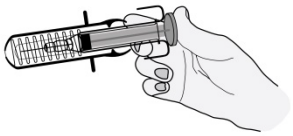
8) Appuyez sur le piston avec votre doigt. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée. La seringue se bloque dans cette position.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité activé manuellement

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité activé manuellement attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

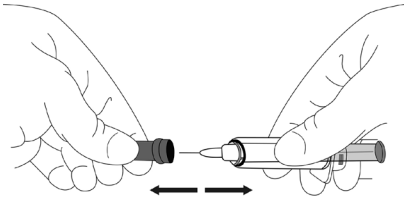
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

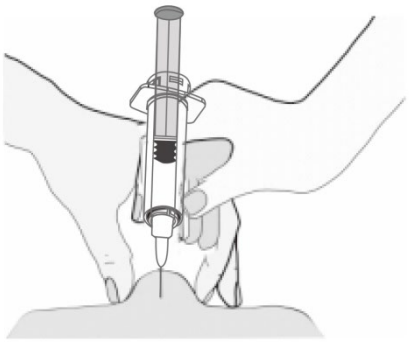


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

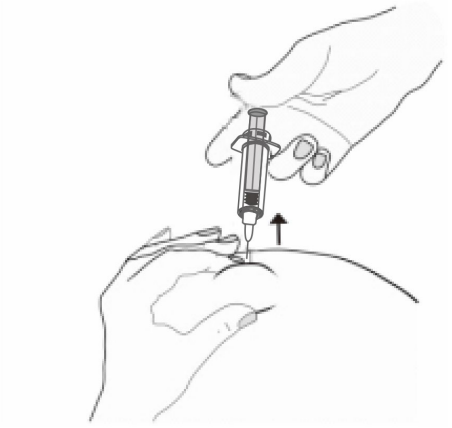
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



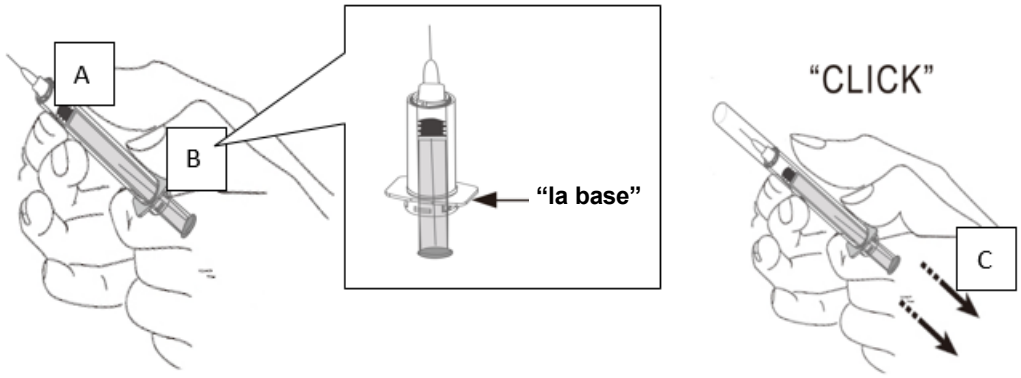
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Tenez fermement le tube de la seringue d'une main (A). Avec l'autre main, tenez la base les «ailes» de la seringue (B), et tirez la base jusqu'à ce que vous entendiez un clic (C). Maintenant, l'aiguille utilisée est complètement protégée.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable

Chaque seringue préremplie contient 8 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 80 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,8 ml d'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP
L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours. L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

<u>Populations particulières</u>

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg)

SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- Insuffisance rénale sévère

En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- Insuffisance rénale modérée et légère

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration
Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC.
- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.

- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- Technique d'injection SC :

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Après administration, ne pas frotter le site d'injection.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

- Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu) :

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.
Pour l'injection IV, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

  - Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

  - Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	**Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injection dans une ligne artérielle :

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

- *Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)*

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)*

Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire

Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

- *Aux doses utilisées pour la prophylaxie*

  Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
  Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

- *Aux doses utilisées pour le traitement*

  Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
  Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.

Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Traçabilité*

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

- *Généralités*

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

- *Antécédents de TIH (> 100 jours)*

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

- *Surveillance de la numération plaquettaire*

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.

En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

- *Hémorragie*

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

- *Tests biologiques*

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

- *Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire*

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout

signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

- *Nécrose cutanée/Vascularite cutanée*

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

- *Procédures de revascularisation coronaire percutanée*

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection IV/SC d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

- *Endocardite infectieuse aiguë*

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

- *Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

- *Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

- *Patients âgés*

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

- *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

- *Insuffisance hépatique*

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

- *Patients de faible poids*

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

- *Patients obèses*

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

- *Hyperkaliémie*

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

- *Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)*

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :

- *Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :*
  - les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
  - le Dextran 40 ;
  - les glucocorticoïdes systémiques.

- *Médicaments augmentant le taux de potassium :*

Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement
Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*

- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Description d'effets indésirables sélectionnés
Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Hémorragie**[α] *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α]	*Très fréquent* **Hémorragie**[α] *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent* [β]: **Hémorragie**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α] *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie**[α] *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Thrombocy-tose**[β] *Fréquent :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Très fréquent* : **Thrombocytose**[β] *Fréquent :* **Thrombocyto-pénie**	*Fréquence inconnue :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Fréquent :* **Thrombocytose**[β] **Thrombopénie** *Très rare :* **Thrombopénie immuno-allergique**

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration IV, extracorporelle ou SC d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge
Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection IV lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques
L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	**Placebo SC une fois par jour n (%)**
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valeur p par rapport au placebo = 0,008 chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537		

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] SC) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour n (%)	**Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)**	**Placebo n (%)**
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique. *valeur p par rapport au placebo = 0,0002			

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :
- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection IV d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection SC étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie SC a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales
Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration SC unique et répétée, et après une administration IV unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption
La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection SC, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration SC unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration SC de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration SC est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection SC et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution
Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation
L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures.
L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids

Après l'administration répétée d'une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses SC.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie SC pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j SC et IV pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses SC allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :
L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie
3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.
8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,8 ml de solution dans :
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène rouge. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en

polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîtes de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10, 12, 20, 24 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 10 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas,informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

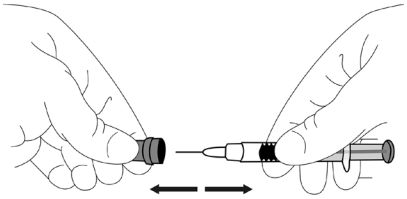
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

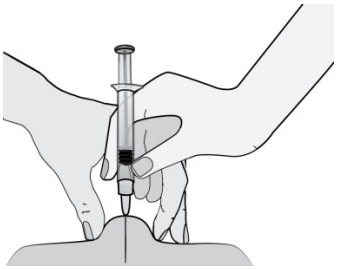


N’appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

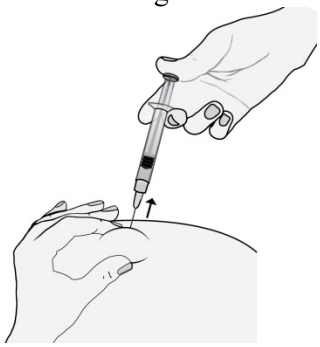
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

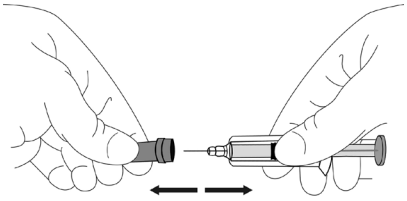
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

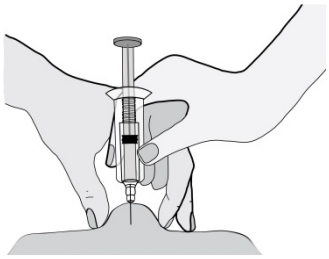


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

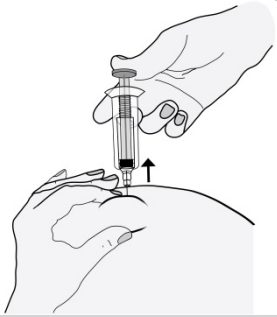
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



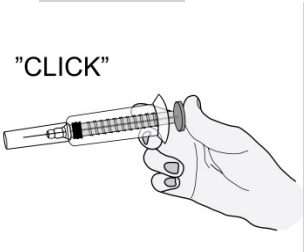
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec UltraSafe Passive système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un UltraSafe Passive système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si

on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de l'aspect du produit.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

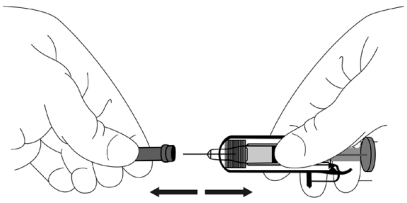
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

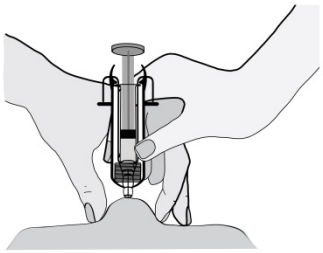


N' appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

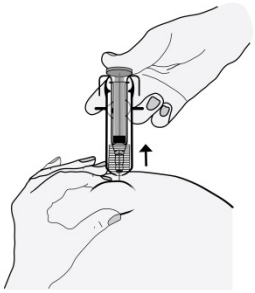
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



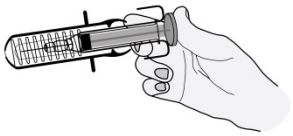
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée. La seringue se bloque dans cette position.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité activé manuellement

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité activé manuellement attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

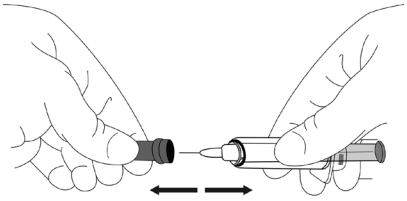
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

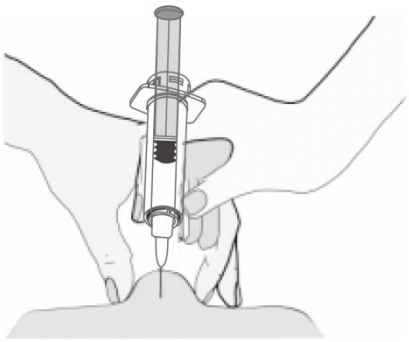


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

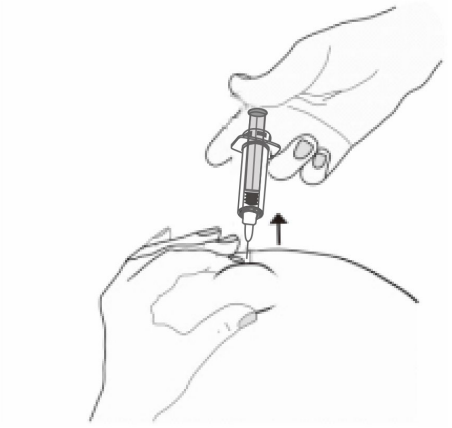
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



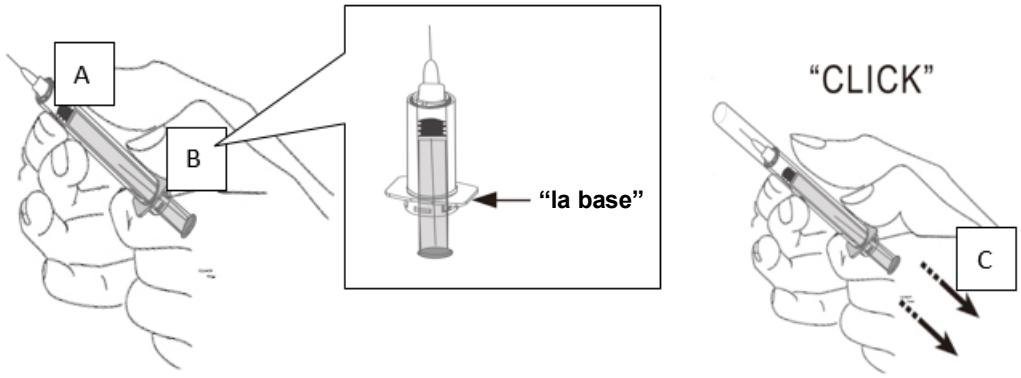
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Tenez fermement le tube de la seringue d'une main (A). Avec l'autre main, tenez la base les «ailes» de la seringue (B), et tirez la base jusqu'à ce que vous entendiez un clic (C). Maintenant, l'aiguille utilisée est complètement protégée.



10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable

Chaque seringue préremplie contient 10 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 100 mg) d'énoxaparine sodique dans 1 ml d'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé
Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP
L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusquà 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours. L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

<u>Populations particulières</u>

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC

uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- Insuffisance rénale sévère

En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- Insuffisance rénale modérée et légère

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration
Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC.
- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.

- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- Technique d'injection SC :

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Après administration, ne pas frotter le site d'injection.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

- Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu) :

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC.
Pour l'injection IV, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

  - Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

  - Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	**Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injection dans une ligne artérielle :

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

- *Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)*

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

- *Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)*

Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire

Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

- *Aux doses utilisées pour la prophylaxie*

  Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
  Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

- *Aux doses utilisées pour le traitement*

  Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
  Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
  Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
  Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.

Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités
L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours)
L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.

En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie
Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

Tests biologiques
Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire
Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridiuraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne

vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée
Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée
Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection IV/SC d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë
L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés
Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients de faible poids
Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients obèses
Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie
Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

- *Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)*

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :

- *Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :*
  - les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
  - le Dextran 40 ;
  - les glucocorticoïdes systémiques.

- *Médicaments augmentant le taux de potassium :*

Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement
Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Description d'effets indésirables sélectionnés
Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Hémorragie[α]** *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie[α]**	*Très fréquent* **Hémorragie[α]** *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent* [β]: **Hémorragie**	*Fréquent :* **Hémorragie[α]** *Rare :* **Hémorragie rétropéritonéale**	*Fréquent :* **Hémorragie[α]** *Peu fréquent :* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale**

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : **Thrombocy-tose[β]** *Fréquent :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Très fréquent* : **Thrombocytose[β]** *Fréquent :* **Thrombocyto-pénie**	*Fréquence inconnue :* **Thrombopénie**	*Peu fréquent :* **Thrombopénie**	*Fréquent :* **Thrombocytose[β]** **Thrombopénie** *Très rare :* **Thrombopénie immuno-allergique**

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration IV, extracorporelle ou SC d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge
Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection IV lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques
L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance médicamenteuse est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)	**Placebo SC une fois par jour n (%)**
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*valeur p par rapport au placebo = 0,008 chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537		

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) SC une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] SC) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour n (%)	**Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour n (%)**	**Placebo n (%)**
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique. *valeur p par rapport au placebo = 0,0002			

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour n (%)	Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :
- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection IV d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection SC étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie SC a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales
Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration SC unique et répétée, et après une administration IV unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption
La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection SC, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration SC unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration SC de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration SC est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection SC et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution
Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation
L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures.
L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières
Patients âgés
D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration SC de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids
Après l'administration répétée d'une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses SC.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie SC pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j SC et IV pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses SC allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :
L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie
3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.
8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de solution dans :
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène noir. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en

polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîtes de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 et 90 seringues préremplies
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10, 12, 20, 24 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 10 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

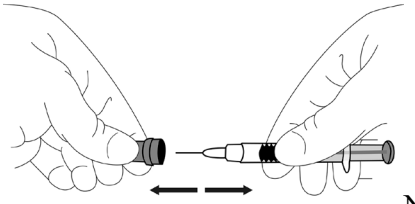
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

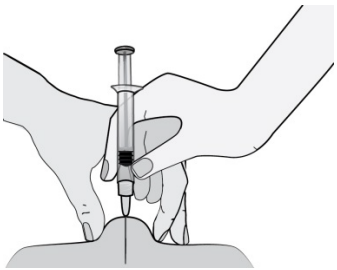


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

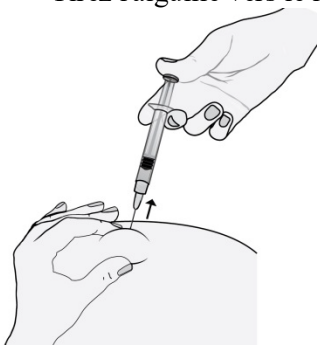
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

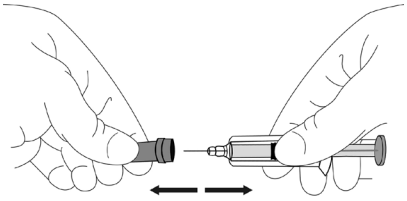
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

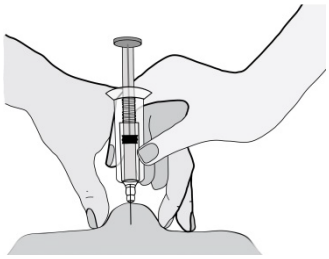


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

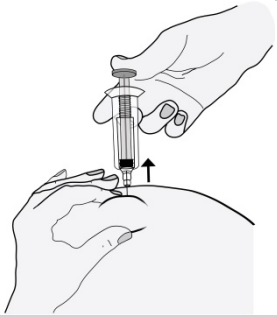
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



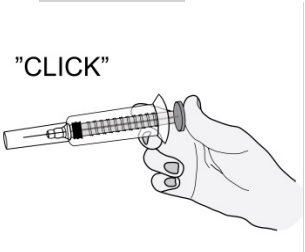
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec UltraSafe Passive système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un UltraSafe Passive système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si

on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter. Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

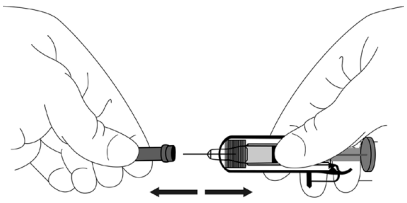
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

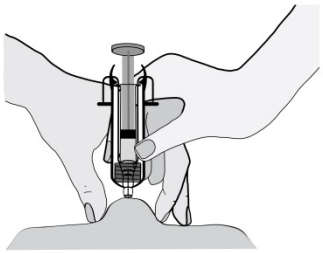


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

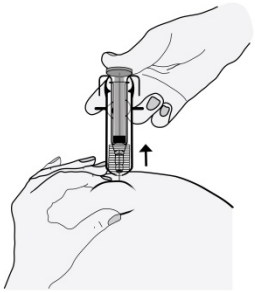
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



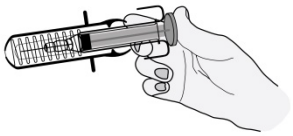
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée. La seringue se bloque dans cette position.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité activé manuellement

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité activé manuellement attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

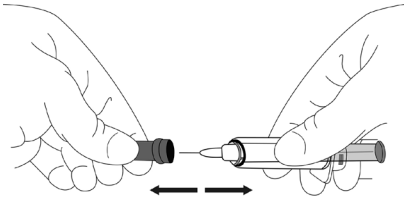
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

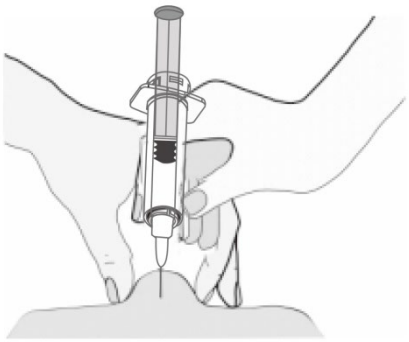


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

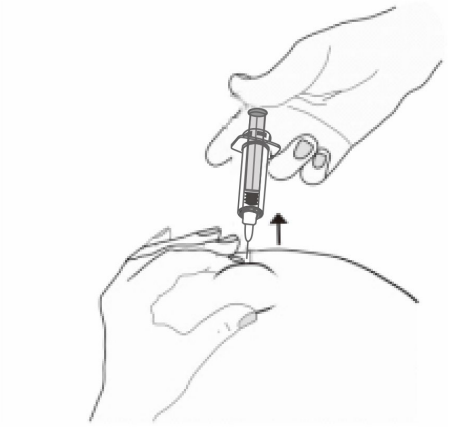
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



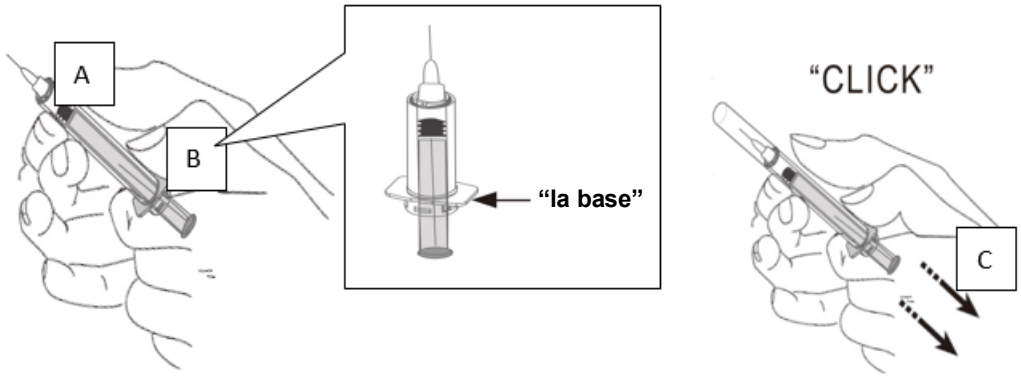
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Tenez fermement le tube de la seringue d'une main (A). Avec l'autre main, tenez la base les «ailes» de la seringue (B), et tirez la base jusqu'à ce que vous entendiez un clic (C). Maintenant, l'aiguille utilisée est complètement protégée.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 12 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 120 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,8 ml d'eau pour préparations injectables.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé
Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection sous-cutanée. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP
L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie sous-cutanée soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (*veine iliaque*).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusquà 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection sous-cutanée administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
  L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux intraveineuseunique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses sous-cutanées). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose sous-cutanée d'énoxaparine sodique a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration sous-cutanée a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

Populations particulières

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus intraveineux initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec l'injection sous-cutanée d'une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections sous-cutanées uniquement, suivies par l'administration sous-cutanée de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
Insuffisance rénale sévère
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) par voie sous-cutanée une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus intraveineux de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus intraveineux initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutanée , puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

Insuffisance rénale modérée et légère
Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration

Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection sous-cutanée.

- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineuse unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

Technique d'injection SC
Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Ne pas frotter le site d'injection après administration.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu)
Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineuse unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
Pour l'injection intraveineuse, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie.
L'énoxaparine sodique doit être administrée par voie intraveineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès intraveineux choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus intraveineux d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)
Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus intraveineux supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever ensuite le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la ligne intraveineuse une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injection dans une ligne artérielle
Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux
Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)
Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)
Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire
Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).
Aux doses utilisées pour la prophylaxie
Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

Aux doses utilisées pour le traitement
Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.
Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités
L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours)
L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.
En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie
Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

Tests biologiques
Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire
Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridiuraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée
Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée
Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection intraveineuse /sous-cutanée d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés
Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients de faible poids
Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel

(< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients obèses
Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie
Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :
Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)
Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :
Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :

- les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
- le Dextran 40 ;
- les glucocorticoïdes systémiques.

Médicaments augmentant le taux de potassium :
Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine $\geq$ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α]	*Très fréquent* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent* [β]*:* Hémorragie	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombocyto-pénie	*Fréquence inconnue :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Fréquent :* Thrombocytose[β] Thrombopénie *Très rare :* Thrombopénie immuno-allergique

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration intraveineuse, extracorporelle ou sous-cutanée d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge

Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection intraveineuse lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie
Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique
Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) par voie sous-cutanée, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) sous-cutanée une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue.
Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Placebo sous-cutané une fois par jour n (%)
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valeur p par rapport au placebo = 0,008
#chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) sous-cutanéeune fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique
Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] sous-cutanée) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) par voie sous-cutanée une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou intraveineuse selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanéeune fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Placebo n (%)
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique.
*valeur p par rapport au placebo = 0,0002

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutanée une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutanée sous-cutanée toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus intraveineux d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été

atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Héparine Traitement intraveineux ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivantes :

- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine	Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine					HBPM autorisées en EU
		Enoxaparine 1 fois/j	Enoxaparine 2 fois/j	Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j	Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j	Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, soit une injection intraveineuse d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère

combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %). Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection sous-cutanée étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections sous-cutanées d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie sous-cutanée a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus intraveineuse de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration sous-cutanée a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique

Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration sous-cutanée unique et répétée, et après une administration intraveineuse unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection sous-cutanée, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection sous-cutanée et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration sous-cutanée unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration sous-cutanée répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration sous-cutanée est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation

L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substanceà faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion intraveineuse de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures. L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose sous-cutanée unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.

La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés
D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids
Après l'administration répétée d'une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses sous-cutanées.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose sous-cutanée unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine sous-cutanées jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu) :
L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparation pour injection (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie
3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparation pour injection
8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,8 ml de solution dans :
une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène violet. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîte de:
- 2, 10 et 30 seringues préremplies,
- 10 et 30 seringues préremplies avec système de sécurité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. Dans le cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à une distance d'au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa
1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

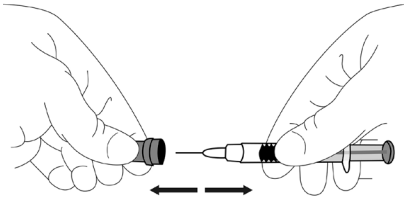
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à une distance d'au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à une distance de moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

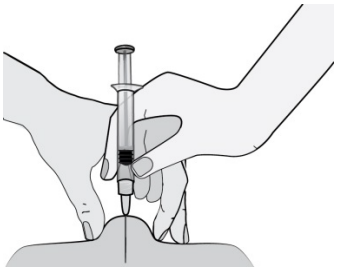


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

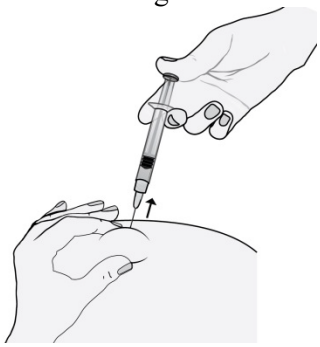
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. Dans le cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de l'aspect du produit.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à une distance d'au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

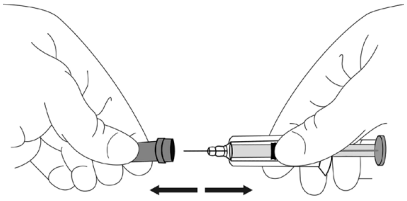
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à une distance d'au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à une distance de moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

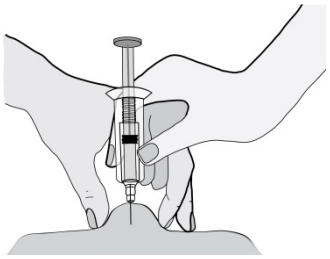


N’appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

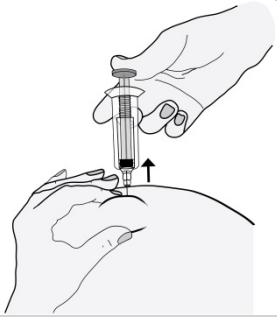
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



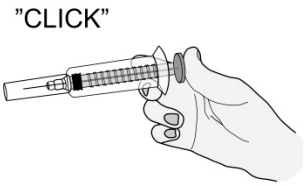
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter les ecchymoses, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d’un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l’aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 15 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 150 mg) d'énoxaparine sodique dans 1 ml d'eau pour préparations injectables.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injectable).
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
  Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection sous-cutanée. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë

La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP

L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie sous-cutanée soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection sous-cutanée administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
  L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.

- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses sous-cutanées). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration sous-cutanée a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

Populations particulières

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus intraveineux initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) sous-cutanée toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections sous-cutanées uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] sous-cutanée pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
Insuffisance rénale sévère
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schémas posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) par voie sous-cutanée une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus intraveineux de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus intraveineux initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

Insuffisance rénale modérée et légère
Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Mode d'administration

Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection sous-cutanée.

- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

Technique d'injection SC:
Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Ne pas frotter le site d'injection après administration.

Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir les instructions dans la rubrique 6.6).

En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu)
Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineuse unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
Pour l'injection intraveineuse, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie.
L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès intraveineux choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus intraveineux d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)
Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus intraveineux supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie intraveineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la voie intraveineuse une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injection dans une ligne artérielle :
Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)
Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)
Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire
Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

Aux doses utilisées pour la prophylaxie
Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

Aux doses utilisées pour le traitement
Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.
Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités
L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours)
L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non hépariniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.
En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie
Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,

- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

Tests biologiques
Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire
Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée
Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée
Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection intraveineuse/sous-cutanée d'énoxaparine sodique.

Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë
L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés
Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée.
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base

d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients de faible poids
Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients obèses
Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie
Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :
Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)
Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi :
Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :
Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que :

- les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
- le Dextran 40 ;

- les glucocorticoïdes systémiques.

Médicaments augmentant le taux de potassium :
Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.

L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.

Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).
S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hémorragies

Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.

Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α]	*Très fréquent* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent* [β]*:* Hémorragie	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Thrombocy-tose[β] *Fréquent :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombocyto-pénie	*Fréquence inconnue :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Fréquent :* Thrombocytose[β] Thrombopénie *Très rare :* Thrombopénie immuno-allergique

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration intraveineuse, extracorporelle ou sous-cutanée d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge
Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection intraveineuse lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée :

- 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures.
- Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise.
- Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques
L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie
Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) sous-cutanée une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Placebo sous-cutané une fois par jour n (%)
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valeur p par rapport au placebo = 0,008
#chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée , ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) sous-cutanée une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique
Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] sous-cutanée) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou intraveineuse selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Placebo n (%)
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique.
*valeur p par rapport au placebo = 0,0002

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutanée une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutanée toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus intraveineux d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par

héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutanée une fois par jour n (%)	Héparine Traitement intraveineux ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivantes :

- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine	Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine					HBPM autorisées en EU
		Enoxaparine 1 fois/j	Enoxaparine 2 fois/j	Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j	Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j	Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection intraveineuse d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de

poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).
Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection sous-cutanée étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections sous-cutanées d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie sous-cutanée a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration sous-cutanée a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique

Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration sous-cutanée unique et répétée, et après une administration intraveineuse unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection sous-cutanée, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection sous-cutanée et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration sous-cutanée unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration sous-cutanée répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration sous-cutanée est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation
L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est uns substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion intraveineuse de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures. L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose sous-cutanée unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés
D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids

Après l'administration répétée d'une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses,

tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses sous-cutanées.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose sous-cutanée unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques
Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine sous-cutanée jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu)

L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie

3 ans

Médicament dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

8 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de solution dans :
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène bleu foncé. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Boîte de:
- 2, 10 et 30 seringues préremplies,
- 10 et 30 seringues préremplies avec système de sécurité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. Dans le cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à une distance d'au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

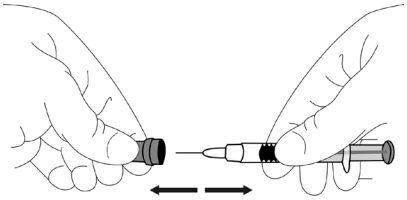
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à une distance d'au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

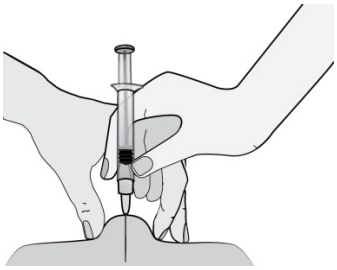


N'appuyez pas sur le piston piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

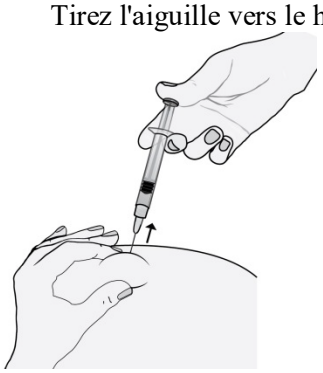
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. Dans le cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de l'aspect du produit.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à une distance d'au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

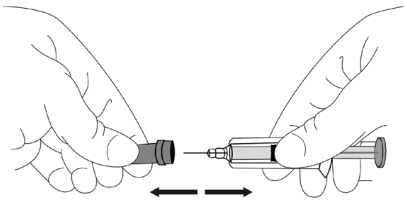
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à une distance d'au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie**.**

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

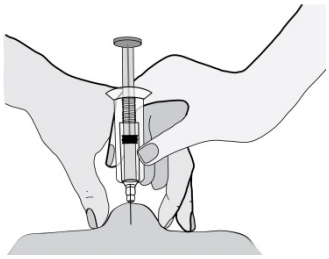


N'appuyez pas sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

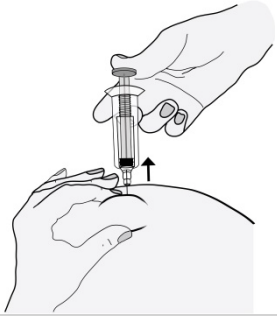
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



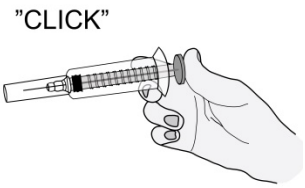
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml solution injectable en conditionnement multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 30 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 300 mg) d'énoxaparine sodique dans 3,0 ml d'eau pour préparations injectables.

Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

Excipient(s) avec un effet connu

Alcool benzylique (45 mg dans 3,0 ml)

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux (TEV) augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
    - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
    - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
- Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection sous-cutanée. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë

La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex. : mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP

L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie sous-cutanée soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.

La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusquà 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu
- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection sous-cutanée administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
- L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.
- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses sous-cutanées). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique sous-cutanée a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration sous-cutanée a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

Populations particulières

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous, le paragraphe « Insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus intraveineux initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) sous-cutanée toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections sous-cutanées uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] sous-cutanée pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- Insuffisance rénale sévère
- En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schéma posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) sous-cutané une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus intraveineux de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus intraveineux initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- *Insuffisance rénale modérée et légère*

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Le flacon multidose Inhixa contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés et les nouveau-nés prématurés (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection sous-cutanée.

- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- *Technique d'injection SC :*

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, la bulle d'air de la seringue ne doit pas être expulsée avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, les seringues préremplies graduées doivent être utilisées pour atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Le site d'injection ne doit pas être frotté après administration.

- Injection *par voie IV* (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu)

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
Pour l'injection intraveineuse, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie.
L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès intraveineux choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus intraveineux d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec de la solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse.

- *Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.*

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus intraveineux supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
30 ml de la solution doivent être prélevés de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminés. L'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique doit être injectée dans les 20 ml restant dans la poche. Le contenu de la poche doit être délicatement mélangé. Ensuite, le volume requis de solution doit être prélevé avec une seringue et administrer dans la voie intraveineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la voie intraveineuse une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injection dans une ligne artérielle*

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.

Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.

Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)
Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire
Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

Aux doses utilisées pour la prophylaxie
Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

Aux doses utilisées pour le traitement
Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.
Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), à l'alcool benzylique ou à l'un quelconque des autres excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 ;
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4) ;
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu'un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures ;
- une rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4).

A cause de sa teneur en alcool benzylique (voir la rubrique 6.1), la formulation en flacon multidose de l'énoxaparine sodique ne doit pas être administrée aux nouveau-nés ou nouveau-nés prématurés (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours)

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non hépariniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.
En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

Tests biologiques

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridiraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection intraveineuse/sous-cutanée d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques

L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
- En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients de faible poids

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients obèses

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.
L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables sérieux et à des décès chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation ») (voir la rubrique 4.3). La quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle une toxicité peut apparaître est inconnue. L'alcool benzylique peut également provoquer des réactions toxiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, à cause d'un risque accru d'accumulation.

Des volumes élevés de médicaments contenant de l'alcool benzylique devront être utilisés avec précaution et uniquement en cas de nécessité chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ou chez les femmes enceintes, à cause du risque d'accumulation de l'alcool benzylique et de sa toxicité (acidose métabolique).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, au sein de la plage de doses recommandée, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)
Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :
Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que

- les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
- le Dextran 40 ;
- les glucocorticoïdes systémiques.

Médicaments augmentant le taux de potassium :
Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.

Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.
L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.
Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).

S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Du fait que l'alcool benzylique peut traverser le placenta, il est recommandé d'utiliser une formulation qui ne contient pas d'alcool benzylique.

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
- Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

- *Affections musculo-squelettiques et systémiques*
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)
-

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations

- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hémorragies

Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.

Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α]	*Très fréquent* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent*[β] *:* Hémorragie	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.

[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombocyto-pénie	*Fréquence inconnue :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Fréquent :* Thrombocytose[β] Thrombopénie *Très rare :* Thrombopénie immuno-allergique

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir la rubrique 4.2).

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables sérieux et à des décès chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation ») (voir la rubrique 4.3).
L'alcool benzylique peut également provoquer des réactions toxiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, à cause d'un risque accru d'accumulation (voir la rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration intraveineuse, extracorporelle ou sous-cutanée d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge

Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection intraveineuse lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée ; 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures. Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise. Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine. Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- *Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique :*

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) sous-cutané une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue.
Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Placebo sous-cutané une fois par jour n (%)
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valeur p par rapport au placebo = 0,008
#chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) sous-cutané une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- *Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique*

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] sous-cutané) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite

Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Placebo n (%)

Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique.
*valeur p par rapport au placebo = 0,0002

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus intraveineux d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Héparine Traitement intraveineux ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :
- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	**Enoxaparine n=3526**	**Autres HBPM n=925**	**Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]**
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique à 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures, soit une injection intraveineuse d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection sous-cutanée étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections sous-cutanées d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie sous-cutanée a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration sous-cutanée a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de

saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration sous-cutanée unique et répétée, et après une administration intraveineuse unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection sous-cutanée, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection sous-cutanée et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration sous-cutanée unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration sous-cutanée répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration sous-cutanée est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation

L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion intraveineuse de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures. L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose sous-cutanée unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés
D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids
Après l'administration répétée d'une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses sous-cutanées.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose sous-cutanée unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine sous-cutanées jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu)

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 2 heures à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé, au maximum, pendant 28 jours au-dessous de 25 ºC. D'autres temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour préparations injectables

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 28 jours à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, à moins que le procédé de dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit devra être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation après la première ouverture et la dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 ml de solution dans un flacon en verre de type 1 incolore transparent avec un bouchon en caoutchouc pour injection et une capsule blanche en aluminium et en plastique dans une boîte en carton.

Formats d'emballage de 1 flacon contenant 3 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir la rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/071

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5 ml solution injectable en conditionnement multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 500 mg) d'énoxaparine sodique dans 5,0 ml d'eau pour préparations injectables.

Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

Excipient(s) avec un effet connu

Alcool benzylique (75 mg dans 5,0 ml)

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux (TEV) augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
  - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
  - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
- Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection sous-cutanée. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë

La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP

L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie sous-cutanée soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusquà 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu
- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection sous-cutanée administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
- L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.
- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses sous-cutanées). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique sous-cutanée a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration sous-cutanée a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Aucune donnée disponible.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous, le paragraphe « Insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus intraveineux initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections sous-cutanées uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] sous-cutané pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- *Insuffisance rénale sévère*
- En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schéma posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) sous-cutané une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus intraveineux de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus intraveineux initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- *Insuffisance rénale modérée et légère*

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Le flacon multidose Inhixa contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés et les nouveau-nés prématurés (voir la rubrique 4.3).

Mode d'administration

Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection sous-cutanée.

- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- *Technique d'injection SC*

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, la bulle d'air de la seringue ne doit pas être expulsée avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, les seringues préremplies graduées doivent être utilisées pour atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Le site d'injection ne doit pas être frotté après administration.

- *Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu)*

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
Pour l'injection intraveineuse, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie.
L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès intraveineux choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus intraveineux d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

- *Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)*

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie intraveineuse.

- *Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.*

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus intraveineux supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
30 ml de la solution doivent être prélevés de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminés. L'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique doit être injectée dans les 20 ml restant dans la poche. Le contenu de la poche doit être délicatement mélangé. Ensuite, le volume requis de solution doit être prélevé avec une seringue et administrer dans la voie intraveineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la voie intraveineuse une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injection dans une ligne artérielle*

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux

Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)

Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.

Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.

Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)
Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire
Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

Aux doses utilisées pour la prophylaxie
Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

Aux doses utilisées pour le traitement
Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.
Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:
- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), à l'alcool benzylique ou à l'un quelconque des autres excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 ;
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4) ;
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures ;
- une rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir la rubrique 4.4).

A cause de sa teneur en alcool benzylique (voir la rubrique 6.1), la formulation en flacon multidose de l'énoxaparine sodique ne doit pas être administrée aux nouveau-nés ou nouveau-nés prématurés (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours)

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5^{e} et le 21^{e} jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.
En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site.

En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir la rubrique 4.5).

Tests biologiques

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters péridiuraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection intraveineuse/sous-cutanée d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
- En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients de faible poids

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients obèses

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.
L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables sérieux et à des décès chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation ») (voir la rubrique 4.3). La quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle une toxicité peut apparaître est inconnue. L'alcool benzylique peut également provoquer des réactions toxiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, à cause d'un risque accru d'accumulation.

Des volumes élevés de médicaments contenant de l'alcool benzylique devront être utilisés avec précaution et uniquement en cas de nécessité chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ou chez les femmes enceintes, à cause du risque d'accumulation de l'alcool benzylique et de sa toxicité (acidose métabolique).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, au sein de la plage de doses recommandée, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)
Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :
Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que

- les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
- le Dextran 40 ;
- les glucocorticoïdes systémiques.

Médicaments augmentant le taux de potassium :
Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.

Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.
L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.
Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).

S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Du fait que l'alcool benzylique peut traverser le placenta, il est recommandé d'utiliser une formulation qui ne contient pas d'alcool benzylique.

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires
- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α]	*Très fréquent* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent*[β] *:* Hémorragie	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombocytopénie	*Fréquence inconnue :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Fréquent :* Thrombocytose[β] Thrombopénie *Très rare :* Thrombopénie immuno-allergique

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables sérieux et à des décès chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation ») (voir la rubrique 4.3).
L'alcool benzylique peut également provoquer des réactions toxiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, à cause d'un risque accru d'accumulation (voir la rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration intraveineuse, extracorporelle ou sous-cutanée d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge

Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection intraveineuse lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée ; 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures. Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise. Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine. Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- *Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique*

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) sous-cutané une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Placebo sous-cutané une fois par jour n (%)
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)

• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valeur p par rapport au placebo = 0,008
#chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) sous-cutané une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- *Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique*

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] sous-cutané) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois [13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite

Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg)	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois	Placebo n (%)

	sous-cutané une fois par jour n (%)	par jour n (%)	
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique.
*valeur p par rapport au placebo = 0,0002

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus intraveineux d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Héparine Traitement intraveineux ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :
- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	**Enoxaparine n=3526**	**Autres HBPM n=925**	**Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]**
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	**Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine**	**Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine**					**HBPM autorisées en EU**
		Enoxaparine 1 fois/j	**Enoxaparine 2 fois/j**	**Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j**	**Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j**	**Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique sous-cutanée à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection intraveineuse d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).

Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection sous-cutanée étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections sous-cutanées d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie sous-cutanée a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration sous-cutanée a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique
Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de

saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration sous-cutanée unique et répétée, et après une administration intraveineuse unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection sous-cutanée, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection sous-cutanée et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration sous-cutanée unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration sous-cutanée répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration sous-cutanée est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation

L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion intraveineuse de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures. L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose sous-cutanée unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés
D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids
Après l'administration répétée d'une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses sous-cutanées.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose sous-cutanée unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine sous-cutanées jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu)

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 8 heures à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé, au maximum, pendant 28 jours au-dessous de 25 ºC. D'autres temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour préparations injectables

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 28 jours à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, à moins que le procédé de dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit devra être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation après la première ouverture et la dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution dans un flacon en verre de type 1 incolore transparent avec un bouchon en caoutchouc pour injection et une capsule grise en aluminium et en plastique dans une boîte en carton.

Formats d'emballage de 5 flacons contenant 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir la rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/072

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10 ml solution injectable en conditionnement multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 1000 mg) d'énoxaparine sodique dans 10,0 ml d'eau pour préparations injectables.

Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.

L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine.

Excipient(s) avec un effet connu

Alcool benzylique (150 mg dans 10,0 ml)

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inhixa est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.
- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux (TEV) augmenté.
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif.
- La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Le syndrome coronarien aigu :
  - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
  - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé

Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé.

- Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré.
- Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection sous-cutanée. Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale.
    - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.
    - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë

La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée.
Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex.: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours.

Traitement de la TVP et de l'EP

L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie sous-cutanée soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour.
Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque).

Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2).

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques thromboemboliques et hémorragiques individuels du patient.

La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu doit être réévalué après 6 mois de traitement.

Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.
Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple.

Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse.

Syndrome coronarien aigu : traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu

- Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection sous-cutanée administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
- L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement.
- Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses sous-cutanées). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique.
    - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ».
    - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique sous-cutanée a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration sous-cutanée a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

Populations particulières

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.
Aucune donnée disponible.

Patients âgés
Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous, le paragraphe « Insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).
Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus intraveineux initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections sous-cutanées uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] sous-cutané pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique
Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2)
- *Insuffisance rénale sévère*
- En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min) :

Indication	Schéma posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) sous-cutané une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans)	Bolus intraveineux de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans)	Pas de bolus intraveineux initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané, puis 100 UI/Kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 24 heures

Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse.

- *Insuffisance rénale modérée et légère*

Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

Le flacon multidose Inhixa contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés et les nouveau-nés prématurés (voir la rubrique 4.3).

Mode d'administration

Inhixa n'est pas indiqué pour une administration intramusculaire et ne doit pas être administré par cette voie.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection sous-cutanée.

- Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
- Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse.

L'utilisation d'une seringue à tuberculine ou équivalente est recommandée lors de l'utilisation de flacons multidoses afin de garantir le prélèvement du volume approprié de médicament.

- *Technique d'injection SC*

Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde.

En cas d'utilisation de seringues préremplies, la bulle d'air de la seringue ne doit pas être expulsée avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, les seringues préremplies graduées doivent être utilisées pour atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche.

L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche.

L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Le site d'injection ne doit pas être frotté après administration.

- *Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu)*

Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus intraveineux unique, immédiatement suivie d'une injection sous-cutanée.
Pour l'injection intraveineuse, il est possible d'utiliser soit le flacon multidose, soit une seringue préremplie.
L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès intraveineux choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose 5% préparées avec de l'eau pour préparations injectables avant et après l'administration du bolus intraveineux d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables.

- *Bolus initial de 3 000 UI (30 mg)*

Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, le volume en excès doit être expulsé pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie intraveineuse.

- *Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.*

Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus intraveineux supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration sous-cutanée a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.

Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml).
Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion soit du glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables) de la façon suivante :
30 ml de la solution doivent être prélevés de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminés. L'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique doit être injectée dans les 20 ml restant dans la poche. Le contenu de la poche doit être délicatement mélangé. Ensuite, le volume requis de solution doit être prélevé avec une seringue et administrer dans la voie intraveineuse.

Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation.

Volume à injecter à travers la voie intraveineuse une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml.

Poids	Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injection dans une ligne artérielle*

Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux
Relais entre l'énoxaparine sodique les antivitamines K (AVK)
Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.
Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication.
Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques.

Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD)
Pour les patients en cours de traitement par énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'énoxaparine sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD.
Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.

Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire
Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4).

Aux doses utilisées pour la prophylaxie
Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter.
Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
L'instauration d'un traitement préopératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci.

Aux doses utilisées pour le traitement
Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3).
Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter.
Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de [15 à 30] ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait.
Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter.
Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien.
De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient.

4.3 Contre-indications

L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant:

- une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), à l'alcool benzylique ou à l'un quelconque des autres excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 ;
- un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4) ;
- un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, tels qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures ;
- une rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir la rubrique 4.4).

A cause de sa teneur en alcool benzylique (voir la rubrique 6.1), la formulation en flacon multidose de l'énoxaparine sodique ne doit pas être administrée aux nouveau-nés ou nouveau-nés prématurés (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les HBPM sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres HBPM. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités anti-Xa et anti-IIa spécifiques, leurs unités, leurs posologies et leur efficacité clinique et sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et activités biologiques associées (par ex., activité antithrombine et interactions avec les plaquettes). Par conséquent, une attention particulière et un respect des règles de bon usage spécifiques à chaque médicament sont nécessaires.

Antécédents de TIH (> 100 jours)

L'utilisation d'énoxaparine sodique chez les patients ayant des antécédents de TIH à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les anticorps circulants peuvent persister plusieurs années.
L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants. La décision d'utiliser de l'énoxaparine sodique dans de tels cas doit être prise uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non héparíniques (par ex., danaparoïde sodique ou lépirudine).

Surveillance de la numération plaquettaire

Chez les patients atteints de cancer ayant une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance attentive est recommandée.

Le risque de TIH médiée par des anticorps existe également avec les HBPM. En cas de survenue de thrombopénie, elle se manifeste généralement entre le 5e et le 21e jour après le début du traitement par énoxaparine sodique.
Le risque de TIH est plus élevé chez les patients postopératoires et principalement après une intervention cardiaque ainsi que chez les patients atteints de cancer.
Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par énoxaparine sodique, puis régulièrement par la suite au cours du traitement.
En cas de symptômes cliniques suggérant une TIH (tout nouvel épisode de thromboembolie artérielle et/ou veineuse, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute réaction allergique ou anaphylactoïde sous traitement), une numération plaquettaire doit être réalisée. Les patients doivent être informés que ces symptômes peuvent survenir et dans ce cas, ils doivent en informer leur médecin traitant.
En pratique, si une diminution significative confirmée de la numération plaquettaire est observée (30 à 50 % de la valeur initiale), le traitement par énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

Hémorragie

Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire dans n'importe quel site. En cas de saignement, l'origine de l'hémorragie doit être recherchée et un traitement approprié doit être instauré.
L'énoxaparine sodique, comme tout autre anticoagulant, doit être utilisée avec prudence dans les situations associées à un risque accru de saignement telles que :

- hémostase altérée,
- antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- accident vasculaire cérébral ischémique récent,
- hypertension artérielle sévère,
- rétinopathie diabétique récente,
- chirurgie neurologique ou ophtalmologique,
- utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir la rubrique 4.5).

Tests biologiques

Aux doses utilisées pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, l'énoxaparine sodique n'a pas d'influence significative sur le temps de saignement, les tests de coagulation sanguine globale, l'agrégation plaquettaire et sur la liaison du fibrinogène aux plaquettes. À des doses plus élevées, des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée (ACT) peuvent se produire. Ces augmentations du TCA et de l'ACT ne sont pas corrélées de façon linéaire avec l'augmentation de l'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ne permettent pas de contrôler l'activité de l'énoxaparine sodique.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire

Les anesthésies rachidiennes/péridurales ou les ponctions lombaires ne doivent pas être pratiquées dans les 24 heures suivant l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également la rubrique 4.3).
Des cas d'hématomes intrarachidiens ont été signalés lors de l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponctions lombaires ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour ou à une dose inférieure. Le risque de survenue de ces événements est plus élevé avec l'utilisation postopératoire de cathéters pérididuraux implantés, avec l'utilisation concomitante de traitements modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en cas de procédure péridurale ou de ponction lombaire traumatique ou répétée, ou chez les patients présentant des antécédents de chirurgie rachidienne ou de malformation rachidienne.

Il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique pour réduire le risque potentiel de saignement associé à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie/analgésie

péridurale ou rachidienne ou d'une rachicentèse (voir la rubrique 5.2). La pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou une ponction lombaire sont à réaliser de préférence lorsque l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique est faible. Toutefois, le délai exact pour atteindre un effet anticoagulant suffisamment faible chez chaque patient n'est pas connu. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine de [15 à 30 ml/minute], d'autres paramètres doivent être pris en compte, en raison d'une élimination plus lente de l'énoxaparine sodique (voir la rubrique 4.2).

Si le traitement anticoagulant est administré dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi fréquent doit être mis en place afin de déceler tout signe et symptôme d'une atteinte neurologique, tel qu'une douleur dorsale au niveau de la colonne vertébrale, des déficits moteurs et sensoriels (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs), un dysfonctionnement des intestins et/ou de la vessie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si des signes ou symptômes d'hématome rachidien sont suspectés, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, notamment envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne parvienne pas à prévenir ou à récupérer les séquelles neurologiques.

Nécrose cutanée/Vascularite cutanée

Des cas de nécrose et de vascularite cutanées ont été signalés avec des HBPM et doivent conduire à un arrêt rapide du traitement.

Procédures de revascularisation coronaire percutanée

Afin de minimiser le risque de saignement suite à une procédure vasculaire pendant la prise en charge d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les doses d'injection d'énoxaparine sodique doivent être respectés précisément. Il est important d'atteindre l'hémostase au site de ponction après une ICP. Si un dispositif de fermeture est utilisé, la gaine peut être immédiatement retirée. Si une méthode de compression manuelle est utilisée, la gaine doit être retirée 6 heures après la dernière injection intraveineuse/sous-cutanée d'énoxaparine sodique. Si le traitement par énoxaparine sodique doit se poursuivre, la dose suivante programmée doit être administrée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait de la gaine. Le site de la procédure doit être surveillé pour déceler tout signe de saignement ou de formation d'un hématome.

Endocardite infectieuse aiguë

L'utilisation d'héparine n'est généralement pas recommandée chez les patients atteints d'endocardite infectieuse aiguë en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Si une telle utilisation est considérée comme étant absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Des cas isolés de thrombose sur prothèses de valves mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, incluant la maladie sous-jacente et des données cliniques limitées, ne permettent pas d'évaluer correctement ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné le décès de la mère et du fœtus.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
L'utilisation d'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de façon spécifique. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique (100 UI/kg [1 mg/kg], 2 fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et entraînant le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose de valves ont été

rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à haut risque thromboembolique.

Patients âgés

Aucune tendance d'augmentation des saignements n'est observée chez les patients âgés traités à doses prophylactiques. Les patients âgés (en particulier les patients âgés de 80 ans et plus) pourraient présenter un risque accru de complications hémorragiques aux doses thérapeutiques. Une surveillance clinique étroite est recommandée, et une diminution de la posologie chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour un STEMI pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, associée à une élévation du risque de saignement. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée, et une surveillance biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).
- En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) en dehors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), il est recommandé d'ajuster la posologie pour les traitements curatif et prophylactique (voir rubrique 4.2), en raison d'une exposition à l'énoxaparine sodique significativement augmentée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

Insuffisance hépatique

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique, en raison du risque augmenté de saignements. Une adaptation de la posologie, sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa, n'est pas fiable chez les patients avec une cirrhose hépatique et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Patients de faible poids

Une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique avec des doses prophylactiques (non ajustées en fonction du poids) a été observée chez des femmes et des hommes de faible poids corporel (< 45 kg et < 57 kg respectivement), ce qui pourrait augmenter le risque hémorragique. Une surveillance clinique étroite est donc recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients obèses

Les patients obèses ont un risque thromboembolique plus élevé. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses prophylactiques chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m^2) n'ont pas été entièrement déterminées et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme de maladie thromboembolique.

Hyperkaliémie

Les héparines peuvent supprimer la sécrétion surrénale d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients atteints de diabète, présentant une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, prenant des médicaments connus pour

augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement surveillés, en particulier chez les patients à risque.

Alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.
L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables sérieux et à des décès chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation ») (voir la rubrique 4.3). La quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle une toxicité peut apparaître est inconnue. L'alcool benzylique peut également provoquer des réactions toxiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, à cause d'un risque accru d'accumulation.
Des volumes élevés de médicaments contenant de l'alcool benzylique devront être utilisés avec précaution et uniquement en cas de nécessité chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ou chez les femmes enceintes, à cause du risque d'accumulation de l'alcool benzylique et de sa toxicité (acidose métabolique).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, au sein de la plage de doses recommandée, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées avec une fréquence inconnue en association avec le traitement par énoxaparine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent faire l'object d'une surveillance étroite pour détecter ces réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'énoxaparine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

Médicaments modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4)
Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui modifient l'hémostase avant un traitement par énoxaparine sodique, à moins que cela ne soit strictement indiqué. Si l'association est indiquée, l'énoxaparine sodique doit être utilisée sous surveillance clinique et biologique étroite, lorsque nécessaire. Ces médicaments incluent :

- les salicylés systémiques, l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et les AINS, y compris le kétorolac ;
- les thrombolytiques (par ex., altéplase, rétéplase, streptokinase, ténectéplase, urokinase) et anticoagulants (voir rubrique 4.2).

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

Les médicaments suivants peuvent être administrés avec prudence en association avec l'énoxaparine sodique :
Autres médicaments modifiant l'hémostase, tels que

- les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à une dose antiagrégante (cardioprotection), le clopidogrel, la ticlopidine et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa indiqués dans le syndrome coronarien aigu, en raison du risque de saignement ;
- le Dextran 40 ;
- les glucocorticoïdes systémiques.

Médicaments augmentant le taux de potassium :
Les médicaments augmentant le taux de potassium sérique peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique dans le cadre d'une surveillance clinique et biologique étroite (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, aucune donnée ne montre que l'énoxaparine traverse la barrière placentaire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.
Les études chez l'animal n'ont pas en mis en évidence de fœtotoxicité ni de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les données chez l'animal ont montré que le passage de l'énoxaparine à travers le placenta est minime.
L'énoxaparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le médecin en a clairement établi la nécessité.
Les femmes enceintes recevant de l'énoxaparine sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive, et elles doivent être informées du risque d'hémorragie. Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il n'y a aucune preuve d'augmentation du risque d'hémorragie, de thrombopénie ou d'ostéoporose par rapport aux femmes qui ne sont pas enceintes, à l'exception des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques (voir rubrique 4.4).

S'il est prévu de procéder à une anesthésie péridurale, il est recommandé d'arrêter le traitement par héparine avant (voir rubrique 4.4).

Du fait que l'alcool benzylique peut traverser le placenta, il est recommandé d'utiliser une formulation qui ne contient pas d'alcool benzylique.

Allaitement

Chez la femme, l'excrétion de l'énoxaparine sous forme inchangée dans le lait n'est pas connue. Chez les rates allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est très faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Inhixa peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'énoxaparine sodique relative à la fertilité. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'énoxaparine sodique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques : 1 776 en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la TVP chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 559 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu.

Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour en prophylaxie de la TVP suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures.

Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints de cancer actif est similaire au profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP.

Des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par énoxaparine (voir rubrique 4.4).

Liste récapitulative des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous.
Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Fréquent : hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose
- Rare : éosinophilie*
- Rare : cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire
- Fréquent : réaction allergique
- Rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*

Affections du système nerveux
- Fréquent : maux de tête*

Affections vasculaires

- Rare : hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires
- Très fréquent : élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires*
- Rare : atteinte hépatique cholestatique*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopécie*
- Rare : vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux).
  Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
- Rare : ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- Fréquent : hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction)
- Peu fréquent : irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection

Investigations
- Rare : hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5)

<u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u>

Hémorragies
Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures : (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.
Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α]	*Très fréquent* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent*[β] *:* Hémorragie	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Rare :* Hémorragie rétropéritonéale	*Fréquent :* Hémorragie[α] *Peu fréquent :* Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

[α] : tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.
[β] : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir sectin 5.1).

Thrombopénie et thrombocytose (voir secton 4.4 Surveillance de la numération plaquettaire)

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie médicale	Traitement des TVP, avec ou sans EP	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Très fréquent* : Thrombocytose[β] *Fréquent :* Thrombocytopénie	*Fréquence inconnue :* Thrombopénie	*Peu fréquent :* Thrombopénie	*Fréquent :* Thrombocytose[β] Thrombopénie *Très rare :* Thrombopénie immuno-allergique

[β] : Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables sérieux et à des décès chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation ») (voir la rubrique 4.3).
L'alcool benzylique peut également provoquer des réactions toxiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, à cause d'un risque accru d'accumulation (voir la rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage accidentel après administration intraveineuse, extracorporelle ou sous-cutanée d'énoxaparine sodique pourrait entraîner des complications hémorragiques. Suite à l'administration par voie orale de doses même massives, il est peu probable que l'énoxaparine sodique soit absorbée.

Prise en charge

Les effets anticoagulants peuvent être largement neutralisés par l'injection intraveineuse lente de protamine. La dose de protamine dépend de la dose d'énoxaparine sodique injectée ; 1 mg de protamine neutralise l'effet anticoagulant de 100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique, si cette dernière a été administrée au cours des 8 dernières heures. Une perfusion de 0,5 mg de protamine pour100 UI (1 mg) d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine sodique a été administrée plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une deuxième dose de protamine est requise. Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine. Cependant, même à des doses élevées de protamine, l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum). (Voir les informations de prescription pour les sels de protamine).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, du groupe de l'héparine, code ATC : B01A B05

Inhixa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Effets pharmacodynamiques

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont le poids moléculaire moyen est d'environ 4 500 daltons, au sein de laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. La substance active est le sel de sodium.

Dans le système purifié *in vitro*, l'énoxaparine sodique a une activité anti-Xa élevée (environ 100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombine (environ 28 UI/mg) et le rapport entre les deux est de 3,6. Ces activités anticoagulantes sont médiées par l'antithrombine III (ATIII) résultant en activités antithrombotiques chez l'homme.

Au-delà de l'activité anti-Xa/IIa, d'autres propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires de l'énoxaparine ont été identifiées chez des sujets sains et des patients, ainsi que dans des modèles non cliniques.
Elles comprennent l'inhibition dépendante de l'ATIII d'autres facteurs de coagulation, tels que le facteur VIIa, l'induction de la libération d'un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) endogène ainsi qu'une libération réduite du facteur de von Willebrand (vWF) de l'endothélium vasculaire dans la circulation sanguine. Ces facteurs sont connus pour contribuer à l'effet antithrombotique global de l'énoxaparine sodique.
Lorsqu'elle est utilisée comme traitement prophylactique, l'énoxaparine sodique n'affecte pas significativement le temps de céphaline activée (TCA). Lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois au pic d'activité, par rapport au temps de contrôle.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

- *Prophylaxie prolongée de la MTEV en chirurgie orthopédique*

Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané, ont été randomisés pour recevoir, après la sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 90) sous-cutané une fois par jour, soit un placebo (n = 89) pendant 3 semaines. L'incidence de TVP pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo, et aucune EP n'a été rapportée. Aucune hémorragie majeure n'est survenue. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Placebo sous-cutané une fois par jour n (%)
Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée	90 (100)	89 (100)
Total de TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*valeur p par rapport au placebo = 0,008
#chiffre de la valeur p par rapport au placebo = 0,537

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de MTEV et ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la hanche, initialement traités, pendant leur hospitalisation, avec de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané, ont été randomisés pour recevoir après la sortie de l'hôpital un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à une dose de 4 000 UI (40 mg) (n = 131) sous-cutané une fois par jour, soit un placebo (n = 131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de MTEV pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le total d'événements thromboemboliques veineux (énoxaparine sodique : 21 [16 %] par rapport au placebo : 45 [34,4 %] ; p = 0,001), de même que pour la TVP proximale (énoxaparine sodique : 8 [6,1 %] par rapport au placebo : 28 [21,4 %] ; p =< 0,001). Aucune différence au niveau des saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe de l'énoxaparine sodique et le groupe du placebo.

- *Prophylaxie prolongée de la TVP suite à une chirurgie oncologique*

Un essai multicentrique, en double aveugle, a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par énoxaparine sodique en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité chez 332 patients bénéficiant d'une intervention programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4 000 UI [40 mg] sous-cutané) 1 fois par jour pendant 6 à 10 jours, puis ils ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique, soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25è et le 31è jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence des thromboses confirmées par vénographie, comparativement à la prophylaxie par énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux de thromboembolie veineuse à la fin de la phase en double aveugle étaient de 12,0 % (n = 20) dans le groupe du placebo et de 4,8 % (n = 8) dans le groupe de l'énoxaparine sodique ; p = 0,02. Cette différence persistait à trois mois

[13,8 % vs 5,5 % (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Il n'y a pas eu de différences dans les taux de saignement ni d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë avec mobilité réduite
Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour a été comparée à un placebo dans la prophylaxie médicale de la TVP chez des patients présentant une réduction importante de la mobilité lors d'une affection médicale aiguë (définie par une distance de marche < 10 mètres pendant ≤ 3 jours). Cette étude a inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV selon la NYHA) ; d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'une infection aiguë ou de rhumatisme aigu ; si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque d'ETEV (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédent d'ETEV, obésité, varices, hormonothérapie et maladie cardiaque ou insuffisance respiratoire chroniques).
Au total, 1 102 patients ont été inclus dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Le traitement a été poursuivi pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administrée à une dose de 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence d'ETEV comparativement au placebo. Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 2 000 UI (20 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 4 000 UI (40 mg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Placebo n (%)
Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total d'ETEV (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• TVP totales (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

ETEV = événements thromboemboliques veineux incluant la TVP, l'EP et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique.
*valeur p par rapport au placebo = 0,0002

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence des ETEV restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) par rapport au groupe placebo.
La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et de 1,1 % dans le groupe placebo, de 11,7 % et de 0,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg).

Traitement de la TVP avec ou sans EP
Dans une étude multicentrique, en groupes parallèles, 900 patients présentant une TVP aiguë d'un membre inférieur, avec ou sans EP, ont été randomisés pour recevoir un traitement dans le cadre d'une hospitalisation par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus intraveineux d'héparine (5 000 UI) suivi par une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Au total, 900 patients ont été randomisés dans l'étude et tous les patients ont été traités. Tous les patients ont également reçu de la warfarine sodique (dose ajustée en fonction du temps de prothrombine nécessaire pour atteindre un rapport international normalisé [INR] de 2,0 à 3,0), en commençant dans les 72 heures de l'instauration du traitement par énoxaparine sodique ou par héparine standard, et ce traitement s'est poursuivi pendant 90 jours. Le traitement par énoxaparine sodique ou héparine standard a été

administré pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR cible pour la warfarine sodique ait été atteint. Les deux schémas posologiques de l'énoxaparine sodique étaient équivalents au traitement par héparine standard sur la réduction du risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP). Les données d'efficacité sont fournies dans le tableau ci-dessous.

	Énoxaparine sodique 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Énoxaparine sodique 100 UI/kg (1 mg/kg) sous-cutané une fois par jour n (%)	Héparine Traitement intraveineux ajusté en fonction du TCA n (%)
Tous les patients traités atteints de TVP, avec ou sans EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ETEV totales (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP seule (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

ETEV = événement thromboembolique veineux (TVP et/ou EP)
*Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre les traitements pour le total d'ETEV étaient les suivants :

- énoxaparine sodique une fois par jour vs héparine (-3,0 à 3,5)
- énoxaparine sodique toutes les 12 heures vs héparine (-4,2 à 1,7).

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de 2,1 % dans le groupe héparine.

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention de sa récidive chez des patients atteints de cancer actif
Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEV récurrents chez le patients traités par l'énoxaparine, administrée une ou deux fois par jour pendant 3 à 6 mois, semblent comparables à ceux rapportés avec la warfarine.

L'efficacité en situation réelle a été évaluée dans une cohorte de 4 451 patients atteints d'ETEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEV et d'autres affections thrombotiques. 3 526 patients ont reçu de l'énoxaparine en injection SC jusqu'à 6 mois et 925 patients ont reçu de la tinzaparine ou de la daltéparine en injection SC. Parmi les 3 526 patients recevant un traitement à l'énoxaparine, 891 patients ont été traités avec 1,5 mg/kg une fois par jour comme traitement initial et un traitement prolongé jusqu'à 6 mois (seulement une fois par jour), 1 854 patients ont reçu une dose initiale de 1,0 mg/kg deux fois par jour et le traitement prolongé jusqu'à 6 mois (deux fois par jour), et 687 patients ont reçu 1,0 mg/kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg/kg une fois par jour (deux fois par jour-une fois par jour) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois. La durée moyenne et médiane du traitement jusqu'au changement de traitement était de 17 jours et 8 jours, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de récidive de ETEV entre les deux groupes de traitement (voir tableau), l'énoxaparine répondant au critère prédéfini de non-infériorité de 1,5 (HR ajusté par les covariables pertinentes 0,817, IC à 95 % : 0,499-1,336). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant les risques relatifs d'hémorragie (fatale ou non fatale) et de décès toutes causes confondues (voir tableau).

Tableau. Résultats d'efficacité et de sécurité dans l'étude RIETECAT

Résultats	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'ETEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hémorragie majeure	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hémorragie non majeure	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Mortalité globale	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Un aperçu des résultats par schéma thérapeutique utilisé dans l'étude RIETECAT, pour les patients traités durant 6 mois, est présenté ci-dessous :

Tableau. Résultats à 6 mois chez les patients ayant reçu un traitement pendant 6 mois, selon différents schémas thérapeutiques

Résultats N (%) (95% CI)	Tous schémas thérapeutiques d'énoxaparine	Tous les schémas thérapeutiques d'énoxaparine					HBPM autorisées en EU
		Enoxaparine 1 fois/j	Enoxaparine 2 fois/j	Enoxaparine de 2 fois/j à 1 fois/j	Enoxaparine de 1 fois/j à 2 fois/j	Enoxaparine plus d'1 changement de schéma journalier	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Récidive de ETEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Hémorragie majeure (avec issue fatale ou non)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Hémorragie non majeure avec importance clinique	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Décès de toute cause	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Embolie Pulmonaire fatale ou décès liés à une hémorragie mortelle	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
* toutes les données avec un IC de 95%							

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 3 171 patients inclus à phase aiguë d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q ont été randomisés pour recevoir en association avec de l'acide acétylsalicylique (100 à 325 mg une fois par jour), soit de l'énoxaparine sodique sous-cutanée à 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit une injection intraveineuse d'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA. Les patients devaient être traités à l'hôpital pendant au moins 2 jours et au maximum 8 jours, jusqu'à la stabilisation clinique, procédures de revascularisation ou leur sortie de l'hôpital. Les patients devaient être suivis jusqu'à 30 jours. En comparaison avec

l'héparine, l'énoxaparine sodique a significativement réduit l'incidence du critère combiné associant angine de poitrine, infarctus du myocarde et décès, avec une diminution de 19,8 % à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction de cette incidence du critère combiné a été maintenue après 30 jours (de 23,3 à 19,8 % ; réduction du risque relatif de 15 %).
Il n'y a pas eu de différence significative dans les hémorragies majeures, même si des hémorragies au site de l'injection sous-cutanée étaient plus fréquentes.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
Dans une étude multicentrique de grande envergure, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles à un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus intraveineux unique de 3 000 UI (30 mg) et une dose sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée ajustée en fonction du TCA par voie intraveineuse pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. La posologie de l'énoxaparine sodique était ajustée pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et pour les patients âgés de plus de 75 ans. Les injections sous-cutanées d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant huit jours au maximum (selon la première occurrence).
4 716 patients ont bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) associée à un traitement antithrombotique d'investigation en aveugle. Par conséquent, pour les patients sous énoxaparine sodique, l'ICP a été pratiquée sous énoxaparine sodique (pas de changement de traitement) en utilisant le schéma posologique établi dans les études précédentes, à savoir, aucune administration supplémentaire si la dernière administration par voie sous-cutanée a été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, ou un bolus intraveineux de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration sous-cutanée a été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet.
L'énoxaparine sodique comparée à l'héparine non fractionnée a significativement diminué l'incidence du critère principal d'évaluation, un critère composite du décès toutes causes confondues ou d'une récidive d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 pour cent dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 pour cent dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 pour cent ($p < 0,001$).
Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés sur plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où il a été observé une réduction du risque relatif de 35 pour cent de récidive d'infarctus du myocarde, comparativement au traitement par héparine non fractionnée ($p < 0,001$).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation était homogène dans les sous-groupes clés, dont l'âge, le sexe, la localisation de l'infarctus, les antécédents de diabète, les antécédents d'infarctus du myocarde, le type d'agent fibrinolytique administré et le délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament à l'étude.
Un bénéfice thérapeutique significatif a été observé avec l'énoxaparine sodique, comparée à l'héparine non fractionnée, chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée dans les 30 jours suivant la randomisation (réduction du risque relatif de 23 pour cent) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 pour cent, $p = 0,27$).
Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récidive d'infarctus du myocarde ou une hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par énoxaparine sodique.
L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe énoxaparine sodique (2,1 %) par rapport au groupe héparine (1,4 %). L'incidence de saignements gastro-intestinaux était plus élevée dans le groupe énoxaparine sodique (0,5 %) par rapport au groupe héparine (0,1 %), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire entre les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique par rapport à 0,7 % avec l'héparine).
L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère principal d'évaluation observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

Insuffisance hépatique

Selon les données de la littérature, l'utilisation de l'énoxaparine sodique à 4000 UI (40 mg) chez les patients cirrhotiques (classe B-C de Child-Pugh) s'est avérée sûre et efficace en prévention des thromboses de la veine porte. Ces données comportent toutefois quelques limites. Une attention doit être portée chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de leur risque augmenté de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude pour déterminer une posologie n'a été réalisée chez les patients cirrhotiques (classe A, B ou C de Child Pugh).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes de durée de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après une administration sous-cutanée unique et répétée, et après une administration intraveineuse unique. La détermination quantitative des activités pharmacocinétiques anti-Xa et anti-IIa a été effectuée par des méthodes amidolytiques validées.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique après une injection sous-cutanée, en fonction de l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formules et schémas posologiques peuvent être utilisés.
Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé dans un délai de 3 à 5 heures après l'injection sous-cutanée et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 UI anti-Xa/ml suite à l'administration sous-cutanée unique de doses de 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg et 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg), respectivement.

Un bolus intraveineux de 3 000 UI (30 mg) immédiatement suivi d'une injection sous-cutanée de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 UI/ml (n = 16) et une exposition moyenne correspondant à 88 % des taux à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint le deuxième jour du traitement.

Après une administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour et de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint le 2e jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{e} et le 4^{e} jour, avec une exposition moyenne environ 65 % plus élevée qu'après une dose unique et des taux d'activité anti-Xa maximaux et résiduels moyens d'environ 1,2 et 0,52 UI/ml, respectivement.

Le volume d'injection et la concentration de la dose sur une plage allant de 100 à 200 mg/ml ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains.
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandées.
La variabilité intra et inter-individuelle est faible. Suite à l'administration sous-cutanée répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après l'administration sous-cutanée est environ dix fois plus faible que l'activité anti-Xa. Le niveau maximal moyen d'activité anti-IIa est observé environ 3 à 4 heures après une injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI/ml et 0,19 UI/ml suite à l'administration répétée de la dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour et de la dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique est d'environ 4,3 litres et est proche du volume sanguin.

Biotransformation

L'énoxaparine sodique est principalement métabolisée dans le foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas, ayant un pouvoir biologique réduit.

Élimination

L'énoxaparine sodique est une substance à faible clairance, avec une clairance plasmatique anti-Xa moyenne de 0,74 l/h après une perfusion intraveineuse de 150 UI/kg (1.5 mg/kg) pendant 6 heures. L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose sous-cutanée unique, jusqu'à environ 7 heures après une administration répétée.
La clairance rénale de fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs représente 40 % de la dose.

Populations particulières

Patients âgés
D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population, le profil cinétique de l'énoxaparine sodique n'est pas différent chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes lorsque la fonction rénale est normale.
Cependant, étant donné que la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII faisant suite à une diminution de la synthèse d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Une relation linéaire entre la clairance plasmatique anti-Xa et la clairance de la créatinine à l'état d'équilibre a été observée, ce qui indique une diminution de la clairance de l'énoxaparine sodique chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. Une exposition anti-Xa représentée par l'ASC, à l'état d'équilibre, est marginalement augmentée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC à l'état d'équilibre est significativement augmentée de 65 % en moyenne après l'administration sous-cutanée de doses répétées de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Hémodialyse
La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que celle de la population témoin.

Poids
Après l'administration répétée d'une dose sous-cutanée de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, l'ASC moyenne de l'activité anti-Xa est marginalement plus élevée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains obèses (IMC de 30 à 48 kg/m^2) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique n'est pas augmenté. On observe une clairance ajustée en fonction du poids plus faible chez les sujets obèses recevant des doses sous-cutanées.

Lorsqu'une dose non ajustée en fonction du poids a été administrée, il a été découvert qu'après l'administration d'une dose sous-cutanée unique de 4 000 UI (40 mg), l'exposition anti-Xa est 52 % plus élevée chez les femmes de faible poids (< 45 kg) et 27 % plus élevée chez les hommes de faible poids (< 57 kg) comparativement à celle des sujets témoins de poids normal (voir la rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine sodique et les thrombolytiques lors d'une administration concomitante.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, il n'a été démontré aucune preuve d'effets indésirables à la dose de 15 mg/kg/j administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le chien et à la dose de 10 mg/kg/j sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines dans les études de toxicité conduites chez le rat et le singe.

Dans les tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation directe des lymphomes chez la souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène. Dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré *aucune activité clastogène*.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de foetotoxicité n'a été montrée lors des études conduites chez les rates et les lapines gravides, recevant des doses d'énoxaparine sous-cutanées jusqu'à 30 mg/kg/j. Il a été découvert que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction des rats mâles et femelles à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 20 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Injection par voie SC

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication STEMI aigu)

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 28 jours à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé, au maximum, pendant 28 jours au-dessous de 25 ºC. D'autres temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour préparations injectables

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 8 heures à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, à moins que le procédé de dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit devra être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation après la première ouverture et la dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution dans un flacon en verre de type 1 incolore transparent avec un bouchon en caoutchouc pour injection et une capsule blanche en aluminium et en plastique dans une boîte en carton.

Formats d'emballage de 1 et 5 flacons contenant 10 ml.Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % dans de l'eau pour préparations injectables (voir la rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

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

Date de première autorisation : 15/09/2016
Date du dernier renouvellement : 26/08/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, République de Chine

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, République de Chine

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovie
Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du

profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (boîtes de 1, 2, 6, 10, 20, 50 ou 90)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (0,2 ml) contient 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue
2 seringues
6 seringues
10 seringues
20 seringues
50 seringues
2 seringues avec système de sécurité
6 seringues avec système de sécurité
10 seringues avec système de sécurité
20 seringues avec système de sécurité
50 seringues avec système de sécurité
90 seringues avec système de sécurité
6 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
10 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
20 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
2 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité
6 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON DE (boîtes de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ou 90)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (0,4 ml) contient 4 000 UI (40 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues
5 seringues
6 seringues
10 seringues
20 seringues
30 seringues
50 seringues
2 seringues avec système de sécurité
5 seringues avec système de sécurité
6 seringues avec système de sécurité
10 seringues avec système de sécurité
20 seringues avec système de sécurité
30 seringues avec système de sécurité
50 seringues avec système de sécurité
90 seringues avec système de sécurité
2 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
6 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
10 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
20 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
50 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
2 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité
6 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025

EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON DE (boîtes de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ou 50)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (0,6 ml) contient 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues
6 seringues
10 seringues
12 seringues
20 seringues
24 seringues
30 seringues
50 seringues
2 seringues avec système de sécurité
6 seringues avec système de sécurité
10 seringues avec système de sécurité
12 seringues avec système de sécurité
20 seringues avec système de sécurité
24 seringues avec système de sécurité
30 seringues avec système de sécurité
50 seringues avec système de sécurité
6 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
10 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
12 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
20 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
24 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
50 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
2 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité
10 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046

EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON DE (boîtes de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ou 50)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (0,8 ml) contient 8 000 UI (80 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues
6 seringues
10 seringues
12 seringues
20 seringues
24 seringues
30 seringues
50 seringues
2 seringues avec système de sécurité
6 seringues avec système de sécurité
10 seringues avec système de sécurité
12 seringues avec système de sécurité
20 seringues avec système de sécurité
24 seringues avec système de sécurité
30 seringues avec système de sécurité
50 seringues avec système de sécurité
6 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
10 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
12 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
20 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
24 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
50 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
2 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité
10 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048

EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON DE (boîtes de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 ou 90)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (1 ml) contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues
6 seringues
10 seringues
12 seringues
20 seringues
24 seringues
30 seringues
50 seringues
90 seringues
2 seringues avec système de sécurité
6 seringues avec système de sécurité
10 seringues avec système de sécurité
12 seringues avec système de sécurité
20 seringues avec système de sécurité
24 seringues avec système de sécurité
30 seringues avec système de sécurité
50 seringues avec système de sécurité
6 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
10 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
12 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
20 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
24 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
50 seringues préremplie avec système de sécurité manuel
2 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité
10 seringues avec UltraSafe Passive système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032

EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (boîtes de 2, 10 ou 30)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (0,8 ml) contient 12 000 UI (120 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues préremplies
10 seringues préremplies
30 seringues préremplies
10 seringues avec système de sécurité
30 seringues avec système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie sous-cutanée , intraveineuse et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON DE (boîtes de 2, 10 ou 30)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie (1 ml) contient 15 000 UI (150 mg) d'énoxaparine sodique

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues préremplies
10 seringues préremplies
30 seringues préremplies
10 seringues avec système de sécurité
30 seringues avec système de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/ ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml solution injectable
énoxaparine sodique
Voie sous-cutanée , intraveineuse et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE CONDITIONNEMENT MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.
Chaque flacon (3 ml) contient 30 000 UI (300 mg) d'énoxaparine sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool benzylique (voir la notice pour d'autres informations)
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Le contenu du flacon multidose doit être utilisé dans les 28 jours après ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/071

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

CONDITIONNEMENT MULTIDOSES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE CONDITIONNEMENT MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.
Chaque flacon (5 ml) contient 50 000 UI (500 mg) d'énoxaparine sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool benzylique (voir la notice pour d'autres informations)
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Le contenu du flacon multidose doit être utilisé dans les 28 jours après ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/072

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

CONDITIONNEMENT MULTIDOSES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE CONDITIONNEMENT MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.
Chaque flacon (10 ml) contient 100 000 UI (1000 mg) d'énoxaparine sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool benzylique (voir la notice pour d'autres informations)
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon
5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée, intraveineuse.
Voie extracorporelle dans le circuit de dialyse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Le contenu du flacon multidose doit être utilisé dans les 28 jours après ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

CONDITIONNEMENT MULTIDOSES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique
Voie SC, IV et extracorporelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solution injectable
Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable
Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solution injectable
Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solution injectable
Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml solution injectable
énoxaparine sodique

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Inhixa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Inhixa ?
3. Comment utiliser Inhixa ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Inhixa ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Inhixa et dans quel cas est-il utilisé ?

Inhixa contient une substance active appelée énoxaparine sodique qui est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Inhixa agit de deux façons :
1) En empêchant les caillots sanguins existants de grossir. Cela permet à votre organisme de les désagréger et de les empêcher de vous nuire.
2) En empêchant la formation de caillots sanguins dans votre sang.

Inhixa peut être utilisé pour :
- Traiter les caillots sanguins dans votre sang
- Empêcher la formation de caillots sanguins dans votre sang dans les cas suivants :
  - Avant et après une intervention chirurgicale
  - Lorsque vous êtes atteint(e) d'une maladie aiguë et êtes confronté(e) à une mobilité réduite
  - Si vous avez eu un caillot de sang dû à un cancer pour empêcher la formation d'autres caillots
  - Lorsque vous présentez un angor instable (une affection qui se manifeste lorsque votre cœur reçoit une quantité insuffisante de sang)
  - Après un infarctus du myocarde (crise cardiaque)
- Prévenir la formation de caillots sanguins dans les circuits de l'appareil pour dialyse (utilisée par les personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale (maladie rénale grave)

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Inhixa ?

N'utilisez jamais Inhixa

- Si vous êtes allergique à l'énoxaparine sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique comprennent : éruption cutanée, troubles de la déglutition ou de la respiration, gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.
- Si vous êtes allergique à l'héparine ou à d'autres héparines de bas poids moléculaire, telles que la nadroparine, la tinzaparine ou la daltéparine.
- Si vous avez eu une réaction à l'héparine ayant entraîné une diminution importante du nombre de vos plaquettes (cellules de la coagulation) (cette réaction est appelée thrombopénie induite par l'héparine) au cours des 100 derniers jours ou si vous présentez des anticorps dirigés contre l'énoxaparine dans votre sang.
- Si vous saignez abondamment ou si vous êtes atteint(e) d'une affection associée à un risque élevé de saignement (tel qu'un ulcère de l'estomac, une chirurgie récente du cerveau ou des yeux), y compris un accident vasculaire cérébral hémorragique récent.
- Si vous utilisez Inhixa pour traiter des caillots sanguins dans votre sang et devez faire l'objet d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale, ou d'une ponction lombaire dans les 24 heures.

Mises en garde et précautions

Inhixa **ne doit pas être remplacé** par d'autres médicaments appartenant au groupe des HBPM. Cela est dû au fait que les HBPM ne sont pas exactement identiques et n'ont pas la même activité, ni les mêmes instructions d'utilisation.

Consultez votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Inhixa si :

- vous avez déjà eu une réaction à l'héparine ayant causé une diminution importante du nombre de plaquettes
- vous devez faire l'objet d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire (voir Interventions chirurgicales et anesthésiques) : un délai entre la prise de Inhixa et cette procédure doit être respecté
- vous portez une valve cardiaque
- vous présentez une endocardite (une infection de l'enveloppe interne du cœur)
- vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac
- vous avez été victime récemment d'un accident vasculaire cérébral
- vous êtes atteint(e) d'hypertension
- vous êtes atteint(e) de diabète ou présentez des problèmes au niveau des vaisseaux sanguins dans l'œil causés par le diabète (dénommés rétinopathie diabétique)
- vous avez récemment subi une opération des yeux ou du cerveau
- vous êtes âgé(e) (plus de 65 ans) et en particulier si vous avez plus de 75 ans
- vous avez une insuffisance rénale
- vous avez une insuffisance hépatique
- vous êtes en sous-poids ou en surpoids
- vous présentez un taux élevé de potassium dans votre sang (cela peut être vérifié par une analyse de sang)
- vous utilisez actuellement des médicaments qui majorent le risque hémorragique (voir la rubrique ci-dessous – Autres médicaments et Inhixa)

Vous devrez peut-être faire l'objet d'une analyse de sang avant de commencer à utiliser ce médicament et régulièrement durant son utilisation ; cela permettra de vérifier le taux de plaquettes (cellules de coagulation) et celui du potassium dans votre sang.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Inhixa n'ont pas été évaluées chez les enfants ou les adolescents.

Autres médicaments et Inhixa
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Warfarine – autre anticoagulant, utilisé pour fluidifier le sang
- Acide acétylsalicylique (également appelée aspirine ou AAS), clopidogrel ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (voir également la rubrique 3, « Changement de médicament anticoagulant »)
- Injection de Dextran (utilisé comme substitut de sang)
- L'ibuprofène, le dicloflénac, le kétorolac ou d'autres médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont utilisés pour traiter la douleur, le gonflement dans le cadre de l'arthrite et d'autres affections
- La prednisolone, la dexaméthasone ou d'autres médicaments utilisés pour traiter l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres affections
- Des médicaments qui augmentent le taux de potassium dans votre sang, tels que les sels de potassium, les diurétiques, certains médicaments pour les problèmes cardiaques

Interventions chirurgicales et anesthésiques
Si vous devez faire l'objet d'une ponction lombaire ou d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle une anesthésie péridurale ou rachidienne est réalisée, informez votre médecin que vous utilisez Inhixa. Voir la section « Ne jamais utiliser Inhixa ». Informez également votre médecin de tout problème au niveau de votre colonne vertébrale ou si vous avez déjà subi une intervention chirurgicale au niveau de la colonne vertébrale.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
Si vous êtes enceinte et portez une valve cardiaque mécanique, vous pourriez présenter un risque plus important de développer des caillots sanguins. Votre médecin doit vous en parler.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Inhixa n'a pas d'effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Traçabilité
Il est important d'enregistrer le numéro de lot de votre médicament Inhixa. A cet effet, chaque fois que vous avez une nouvelle boîte d'Inhixa, notez la date et le numéro de lot (indiqué sur le conditionnement après Lot) et conservez cette information.

Inhixa contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Inhixa ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utiliser ce médicament

- Normalement, Inhixa vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ière. En effet, il doit être administré par injection.
- Lorsque vous rentrerez chez vous, il est possible que vous deviez continuer à utiliser Inhixa et que vous deviez vous l'administrer vous-même (voir les instructions ci-dessous sur les modalités d'administration).

- Inhixa est généralement administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Inhixa peut être administré par une injection dans votre veine (voie intraveineuse) après certains types d'infarctus du myocarde ou après une intervention.
- Inhixa peut être introduite dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

N'injectez pas Inhixa dans un muscle.

Quelle quantité recevrez-vous

- Votre médecin décidera de la quantité de Inhixa à vous administrer. La quantité dépendra de la raison pour laquelle il est utilisé.
- Si vous avez une insuffisance rénale, il est possible que vous receviez une quantité plus faible de Inhixa.

1. Traitement des caillots sanguins dans votre sang
   - La dose habituelle est de 150 UI (1,5 mg) pour chaque kilogramme de votre poids une fois par jour ou de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids deux fois par jour.
   - Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

2. Prévention de la formation de caillots sanguins dans votre sang dans les cas suivants :
   - ❖ *Intervention chirurgicale ou périodes de mobilité réduite dues à une maladie*
     - La dose dépendra de votre risque de développer un caillot. Vous recevrez une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) de Inhixa une fois par jour.
     - Si vous devez faire l'objet d'une intervention chirurgicale, votre première injection sera généralement administrée 2 heures ou 12 heures avant votre intervention.
     - Si votre mobilité est réduite en raison d'une maladie, vous recevrez normalement une dose de 4 000 UI (40 mg) de Inhixa tous les jours.
     - Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

   - ❖ *Après un infarctus du myocarde*

Inhixa peut être utilisé pour deux types d'infarctus du myocarde différents infarctus du myocarde avec élévation du segment ST ou infarctus du myocarde sans élévation du segment ST. La quantité de Inhixa qui vous sera administrée dépendra de votre âge et du type d'infarctus du myocarde que vous avez eu.

Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST :

- La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de poids toutes les 12 heures.
- Normalement, votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST si vous êtes âgé(e) de moins de 75 ans :

- Une dose initiale de 3 000 UI (30 mg) de Inhixa vous sera injectée dans une veine.
- Au même moment, vous recevrez également Inhixa en injection sous la peau (injection sous-cutanée). La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids, toutes les 12 heures.
- Normalement, votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans :

- La dose habituelle est de 75 UI (0,75 mg) pour chaque kilogramme de votre poids toutes les 12 heures.
- La quantité maximale de Inhixa administrée lors des deux premières injections est de 7 500 UI (75 mg).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Pour les patients faisant l'objet d'une opération dénommée intervention coronaire percutanée (ICP) :

Selon le moment où vous recevrez votre dernière dose de Inhixa, votre médecin pourra décider d'administrer une dose supplémentaire de Inhixa avant une ICP. Il s'agit d'une injection dans votre veine.

3. Prévention de la formation de caillots sanguins dans le circuit de dialyse
- La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids.
- Inhixa est introduit dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. La quantité est généralement suffisante pour une séance de 4 heures. Cependant, votre médecin peut vous administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI (0,5 à 1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids, si nécessaire.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringue préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

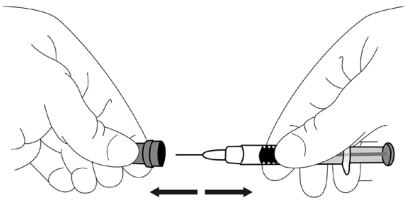
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

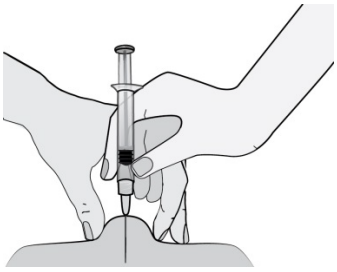


N’appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

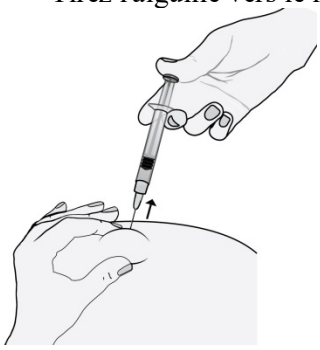
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d’un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin

ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

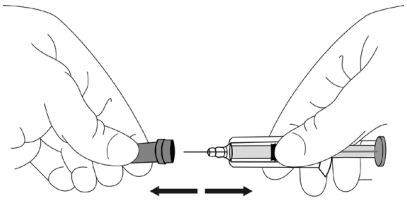
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

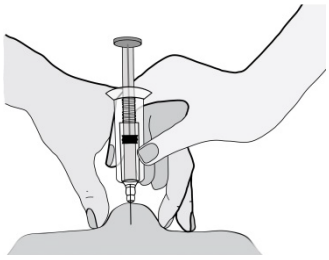


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

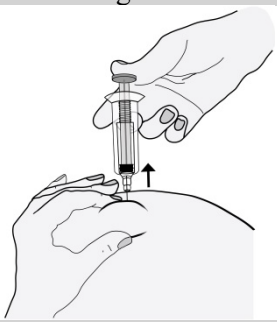
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



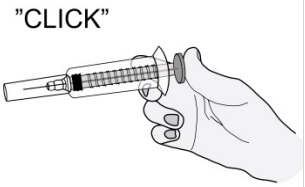
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

<u>Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec UltraSafe Passive système de sécurité</u>

Votre seringue préremplie est équipée d'un UltraSafe Passive système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

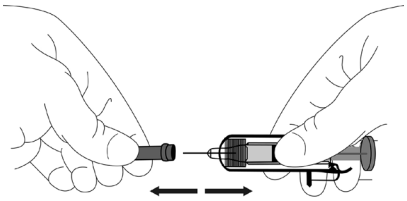
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

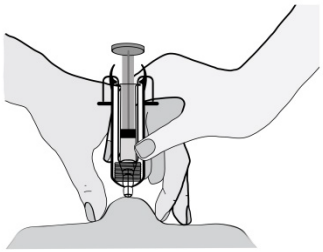


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

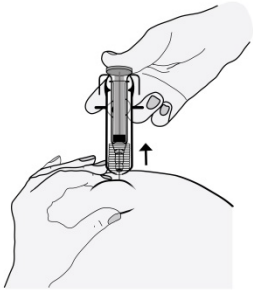
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



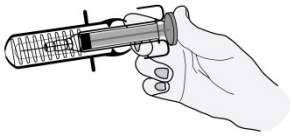
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée. La seringue se bloque dans cette position.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité activé manuellement

Votre seringue préremplie est équipée d'un système de sécurité activé manuellement attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.

- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

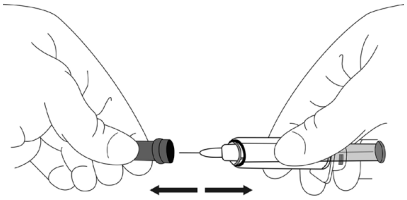
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

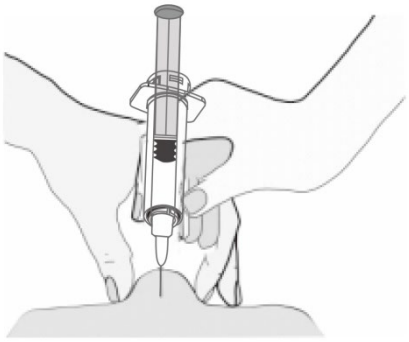


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

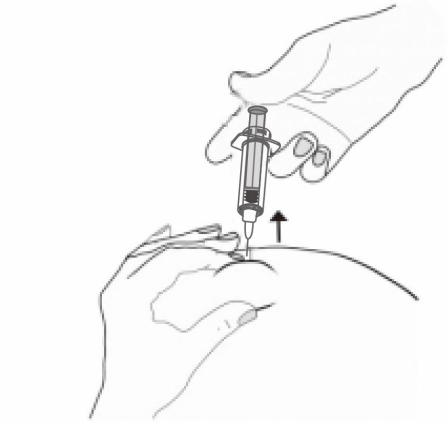
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



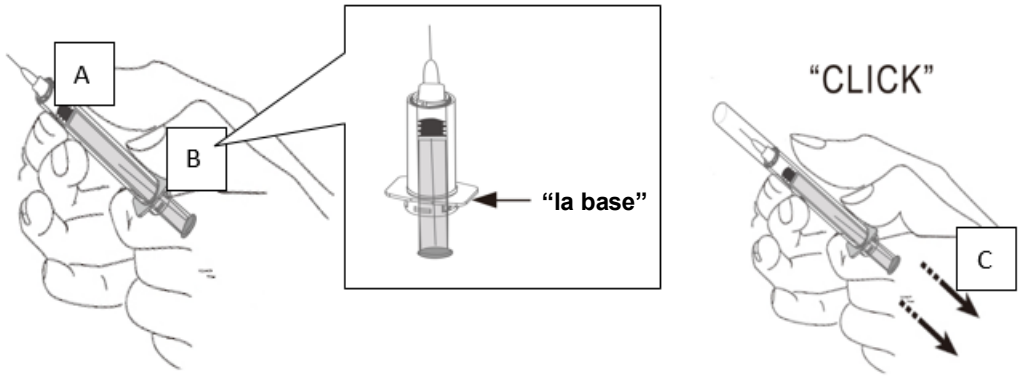
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Tenez fermement le tube de la seringue d'une main (A). Avec l'autre main, tenez la base les «ailes» de la seringue (B), et tirez la base jusqu'à ce que vous entendiez un clic (C). Maintenant, l'aiguille utilisée est complètement protégée.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Changement de traitement anticoagulant

- *Passage d'un traitement par Inhixa à des anticoagulants appelés antivitamines K (par ex., warfarine)*
  Votre médecin vous demandera de faire des analyses de sang appelées INR et vous indiquera en conséquence à quel moment arrêter Inhixa.

- *Passage d'un traitement par des anticoagulants appelés antivitamines K (par ex., warfarine) à Inhixa*
  Arrêtez de prendre l'antivitamine K. Votre médecin vous demandera de faire des analyses de sang appelées INR et vous indiquera en conséquence à quel moment commencer Inhixa.

- *Passage d'un traitement par Inhixa à un traitement par anticoagulant oral direct (par ex., apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Arrêtez de prendre Inhixa. Commencez à prendre l'anticoagulant oral direct dans les 2 heures précédant le moment où vous auriez dû recevoir l'injection suivante, puis continuez le traitement normalement.

- *Passage d'un traitement par anticoagulant oral direct à Inhixa*
  Arrêtez de prendre l'anticoagulant oral direct. Attendez 12 heures après la dernière dose de l'anticoagulant oral direct avant de commencer le traitement par Inhixa..

Si vous avez utilisé plus de Inhixa que vous n'auriez dû
Si vous pensez que vous avez utilisé trop ou trop peu de Inhixa, informez votre médecin, votre infirmier/ière ou votre pharmacien immédiatement, même si vous ne présentez aucun signe. Si un enfant s'injecte ou avale accidentellement Inhixa, emmenez-le immédiatement au service d'urgence d'un hôpital.

Si vous avez oublié d'utiliser Inhixa
Si vous avez oublié de vous administrer une dose, prenez-là dès que vous vous en rendez compte. Ne vous administrez pas une double dose le même jour pour compenser une dose oubliée. La mention sur un agenda ou un carnet vous aidera à ne pas manquer une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Inhixa
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.
Il est important que vous continuiez à recevoir des injections de Inhixa jusqu'à ce que votre médecin décide de les arrêter. Si vous arrêtez le traitement, vous pourriez développer un caillot sanguin qui peut être très dangereux.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments anticoagulants (médicaments diminuant la coagulation du sang) Inhixa peut entraîner des saignements susceptibles de mettre la vie en danger. Dans certains cas, les saignements peuvent ne pas être visibles.

Si vous présentez le moindre événement hémorragique qui ne s'arrête pas de lui-même ou si vous présentez des signes de saignement excessif (faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, étourdissements, maux de tête ou gonflement inexpliqué), consultez immédiatement votre médecin.
Votre médecin peut décider de vous garder sous surveillance étroite ou changer votre traitement.

Arrêtez d'utiliser Inhixa et informez un médecin ou un(e) infirmier/ière immédiatement si vous observez le moindre signe de réaction allergique sévère (comme une difficulté à respirer, un gonflement des lèvres, de la bouche, de la gorge ou des yeux).

Arrêtez d'utiliser l'énoxaparine et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :
- Une éruption cutanée étendue, rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des cloques accompagnées de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement en début de traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Vous devez informer votre médecin immédiatement.
Si vous présentez des signes d'obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot, tels que :
- douleur à type de crampe, rougeur, chaleur ou gonflement au niveau d'une de vos jambes : ce sont des symptômes de thrombose veineuse profonde
- essoufflement, douleur thoracique, perte de connaissance ou toux sanglante : ce sont des symptômes d'embolie pulmonaire

Si vous présentez une éruption cutanée douloureuse de boutons de couleur rouge foncé sous la peau, qui ne disparaissent pas si vous exercez une pression sur eux.
Votre médecin pourra vous demander de faire une analyse de sang pour vérifier votre numération plaquettaire.

Liste des effets indésirables possibles :
Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)
- Saignement.
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Vous avez plus d'ecchymoses que d'habitude. Cela pourrait être dû à un problème sanguin causé par un faible nombre de plaquettes.
- Taches roses sur la peau. Elles sont plus susceptibles d'apparaître autour de la zone où Inhixa a été injecté.
- Éruption cutanée (urticaire).
- Peau rouge qui démange.
- Ecchymoses ou douleur au site d'injection.
- Diminution du nombre de globules rouges.
- Nombre élevé de plaquettes dans le sang.
- Maux de tête.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Mal de tête important d'apparition soudaine. Cela pourrait être un signe de saignement dans le cerveau.
- Sensation de sensibilité et de gonflement au niveau de l'estomac. Vous pourriez saigner au niveau de l'estomac.
- Larges marques cutanées de forme irrégulière avec ou sans cloques.
- Irritation cutanée (irritation locale).
- Jaunissement de la peau ou des yeux et vos urines deviennent plus foncées. Il pourrait s'agir d'un problème hépatique.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- Réaction allergique sévère. Les signes peuvent être notamment : une éruption cutanée, des difficultés pour avaler ou respirer, un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.
- Augmentation du taux de potassium dans votre sang. Il est plus probable que cela se produise chez les personnes ayant des problèmes rénaux ou atteintes de diabète. Votre médecin pourra le vérifier en effectuant une analyse de sang.
- Une augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles dans votre sang. Votre médecin pourra le vérifier en effectuant une analyse de sang.
- Chute de cheveux.

- Ostéoporose (une affection rendant vos os plus susceptibles de se briser) après une utilisation au long cours.
- Des picotements, un engourdissement et une faiblesse musculaire (en particulier dans la partie inférieure de votre corps) lorsque vous avez fait l'objet d'une ponction lombaire ou d'une anesthésie au niveau de la colonne vertébrale.
- Difficulté à contrôler votre vessie ou vos intestins (vous ne pouvez pas vous contrôler lorsque vous allez aux toilettes).
- Nodule induré ou bosse au site d'injection.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Inhixa ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte en carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Après dilution, la solution doit être utilisée dans les 8 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications visibles de l'aspect de la solution.

Les seringues préremplies de Inhixa sont exclusivement à usage unique. Éliminez tout médicament non utilisé.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Inhixa
- La substance active est l'énoxaparine sodique.
  Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.
  Chaque seringue préremplie de 0,2 ml contient 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique
  Chaque seringue préremplie de 0,4 ml contient 4 000 UI (40 mg) d'énoxaparine sodique
  Chaque seringue préremplie de 0,6 ml contient 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique
  Chaque seringue préremplie de 0,8 ml contient 8 000 UI (80 mg) d'énoxaparine sodique
  Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique
- L'autre composant est l'eau pour préparations injectables.

Aspect de Inhixa et contenu de l'emballage extérieur
Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml est 0,2 ml de solution dans :
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène bleu. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate

blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 1, 2, 6, 10, 20 et 50 seringue(s) préremplie(s)
- 2, 6, 10, 20, 50 et 90 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10 et 20 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 6 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml est 0,4 ml de solution dans:
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène jaune. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 et 50 seringues préremplies
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 et 90 seringues préremplies avec système de sécurité
- 2, 6, 10, 20 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 6 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml est 0,6 ml de solution dans:
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène orange. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10, 12, 20, 24 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 10 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml est 0,8 ml de solution dans:
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène rouge. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10, 12, 20, 24 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel

- 2 et 10 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml est 1 ml de solution dans:
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène noir. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre ou d'un système de sécurité manuel; ou
- une seringue graduée en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polycarbonate blanc. Les seringues peuvent être équipées d'un UltraSafe Passive dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 et 90 seringues préremplies
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité
- 6, 10, 12, 20, 24 et 50 seringues préremplies avec système de sécurité manuel
- 2 et 10 seringues préremplies avec UltraSafe Passive système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovie
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Notice : information de l'utilisateur

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solution injectable
Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml solution injectable
énoxaparine sodique

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Inhixa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Inhixa ?
3. Comment utiliser Inhixa ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Inhixa ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Inhixa et dans quel cas est-il utilisé ?

Inhixa contient une substance active appelée énoxaparine sodique qui est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Inhixa agit de deux façons.
1) En empêchant les caillots sanguins existants de grossir. Cela permet à votre organisme de les désagréger et de les empêcher de vous nuire.
2) En empêchant la formation de caillots sanguins dans votre sang.

Inhixa peut être utilisé pour :
- Traiter les caillots sanguins dans votre sang
- Empêcher la formation de caillots sanguins dans votre sang dans les cas suivants :
  - Avant et après une intervention chirurgicale
  - Lorsque vous êtes atteint(e) d'une maladie aiguë et êtes confronté(e) à une mobilité réduite
  - Si vous avez eu un caillot de sang dû à un cancer pour empêcher la formation d'autres caillots
  - Lorsque vous présentez un angor instable (une affection qui se manifeste lorsque votre cœur reçoit une quantité insuffisante de sang)
  - Après un infarctus du myocarde (crise cardiaque)
- Prévenir la formation de caillots sanguins dans les circuits de l'appareil pour dialyse (utilisée par les personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale (maladie rénale grave)

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Inhixa ?

N'utilisez jamais Inhixa
- Si vous êtes allergique à l'énoxaparine sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique

comprennent : éruption cutanée, troubles de la déglutition ou de la respiration, gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.
- Si vous êtes allergique à l'héparine ou à d'autres héparines de bas poids moléculaire, telles que la nadroparine, la tinzaparine ou la daltéparine.
- Si vous avez eu une réaction à l'héparine ayant entraîné une diminution importante du nombre de vos plaquettes (cellules de la coagulation) (cette réaction est appelée thrombopénie induite par l'héparine) au cours des 100 derniers jours ou si vous présentez des anticorps dirigés contre l'énoxaparine dans votre sang.
- Si vous saignez abondamment ou si vous êtes atteint(e) d'une affection associée à un risque élevé de saignement (tel qu'un ulcère de l'estomac, une chirurgie récente du cerveau ou des yeux), y compris un accident vasculaire cérébral hémorragique récent.
- Si vous utilisez Inhixa pour traiter des caillots sanguins dans votre sang et devez faire l'objet d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale, ou d'une ponction lombaire dans les 24 heures.

Mises en garde et précautions
Inhixa ne doit pas être remplacé par d'autres médicaments appartenant au groupe des HBPM. Cela est dû au fait que les HBPM ne sont pas exactement identiques et n'ont pas la même activité, ni les mêmes instructions d'utilisation.

Consultez votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Inhixa si :
- vous avez déjà eu une réaction à l'héparine ayant causé une diminution importante du nombre de plaquettes
- vous devez faire l'objet d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire (voir Interventions chirurgicales et anesthésiques) : un délai entre la prise de Inhixa et cette procédure doit être respecté
- vous portez une valve cardiaque
- vous présentez une endocardite (une infection de l'enveloppe interne du cœur)
- vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac
- vous avez été victime récemment d'un accident vasculaire cérébral
- vous êtes atteint(e) d'hypertension
- vous êtes atteint(e) de diabète ou présentez des problèmes au niveau des vaisseaux sanguins dans l'œil causés par le diabète (dénommés rétinopathie diabétique)
- vous avez récemment subi une opération des yeux ou du cerveau
- vous êtes âgé(e) (plus de 65 ans) et en particulier si vous avez plus de 75 ans
- vous avez une insuffisance rénale
- vous avez une insuffisance hépatique
- vous êtes en sous-poids ou en surpoids
- vous présentez un taux élevé de potassium dans votre sang (cela peut être vérifié par une analyse de sang)
- vous utilisez actuellement des médicaments qui majorent le risque hémorragique (voir la rubrique ci-dessous – Autres médicaments et Inhixa)

Vous devrez peut-être faire l'objet d'une analyse de sang avant de commencer à utiliser ce médicament et régulièrement durant son utilisation ; cela permettra de vérifier le taux de plaquettes (cellules de coagulation) et celui du potassium dans votre sang.

Enfants et adolescents
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Inhixa n'ont pas été évaluées chez les enfants ou les adolescents.

Autres médicaments et Inhixa
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Warfarine – autre anticoagulant, utilisé pour fluidifier le sang

- Acide acétylsalicylique (également appelée aspirine ou AAS), clopidogrel ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (voir également la rubrique 3, « Changement de médicament anticoagulant »)
- Injection de Dextran (utilisé comme substitut de sang)
- L'ibuprofène, le dicloflénac, le kétorolac ou d'autres médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont utilisés pour traiter la douleur, le gonflement dans le cadre de l'arthrite et d'autres affections
- La prednisolone, la dexaméthasone ou d'autres médicaments utilisés pour traiter l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres affections
- Des médicaments qui augmentent le taux de potassium dans votre sang, tels que les sels de potassium, les diurétiques, certains médicaments pour les problèmes cardiaques

Interventions chirurgicales et anesthésiques
Si vous devez faire l'objet d'une ponction lombaire ou d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle une anesthésie péridurale ou rachidienne est réalisée, informez votre médecin que vous utilisez Inhixa. Voir la section « Ne jamais utiliser Inhixa ». Informez également votre médecin de tout problème au niveau de votre colonne vertébrale ou si vous avez déjà subi une intervention chirurgicale au niveau de la colonne vertébrale.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
Si vous êtes enceinte et portez une valve cardiaque mécanique, vous pourriez présenter un risque plus important de développer des caillots sanguins. Votre médecin doit vous en parler.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Inhixa n'a pas d'effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Traçabilité
Il est important d'enregistrer le numéro de lot de votre médicament Inhixa. A cet effet, chaque fois que vous avez une nouvelle boîte d'Inhixa, notez la date et le numéro de lot (indiqué sur le conditionnement après Lot) et conservez cette information.

Inhixa contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Inhixa ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utiliser ce médicament
- Normalement, Inhixa vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ière. En effet, il doit être administré par injection.
- Lorsque vous rentrerez chez vous, il est possible que vous deviez continuer à utiliser Inhixa et que vous deviez vous l'administrer vous-même (voir les instructions ci-dessous sur les modalités d'administration).
- Inhixa est généralement administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Inhixa peut être administré par une injection dans votre veine (voie intraveineuse) après certains types d'infarctus du myocarde ou après une intervention.
- Inhixa peut être introduite dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

N’injectez pas Inhixa dans un muscle.

Quelle quantité recevrez-vous
- Votre médecin décidera de la quantité de Inhixa à vous administrer. La quantité dépendra de la raison pour laquelle il est utilisé.
- Si vous avez une insuffisance rénale, il est possible que vous receviez une quantité plus faible de Inhixa.

1. Traitement des caillots sanguins dans votre sang
   - La dose habituelle est de 150 UI (1,5 mg) pour chaque kilogramme de votre poids une fois par jour ou de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids deux fois par jour.
   - Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

2. Prévention de la formation de caillots sanguins dans votre sang dans les cas suivants :
   - ❖ *Intervention chirurgicale ou périodes de mobilité réduite dues à une maladie*
     - La dose dépendra de votre risque de développer un caillot. Vous recevrez une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) de Inhixa une fois par jour.
     - Si vous devez faire l’objet d’une intervention chirurgicale, votre première injection sera généralement administrée 2 heures ou 12 heures avant votre intervention.
     - Si votre mobilité est réduite en raison d’une maladie, vous recevrez normalement une dose de 4 000 UI (40 mg) de Inhixa tous les jours.
     - Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

   - ❖ *Après un infarctus du myocarde*

Inhixa peut être utilisé pour deux types d’infarctus du myocarde différents infarctus du myocarde avec élévation du segment ST ou infarctus du myocarde sans élévation du segment ST. La quantité de Inhixa qui vous sera administrée dépendra de votre âge et du type d’infarctus du myocarde que vous avez eu.

Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST :
- La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de poids toutes les 12 heures.
- Normalement, votre médecin vous prescrira également de l’acide acétylsalicylique (aspirine).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST si vous êtes âgé(e) de moins de 75 ans :
- Une dose initiale de 3 000 UI (30 mg) de Inhixa vous sera injectée dans une veine.
- Au même moment, vous recevrez également Inhixa en injection sous la peau (injection sous-cutanée). La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids, toutes les 12 heures.
- Normalement, votre médecin vous prescrira également de l’acide acétylsalicylique (aspirine).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans :
- La dose habituelle est de 75 UI (0,75 mg) pour chaque kilogramme de votre poids toutes les 12 heures.
- La quantité maximale de Inhixa administrée lors des deux premières injections est de 7 500 UI (75 mg).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Pour les patients faisant l’objet d’une opération dénommée intervention coronaire percutanée (ICP) :
Selon le moment où vous recevrez votre dernière dose de Inhixa, votre médecin pourra décider d’administrer une dose supplémentaire de Inhixa avant une ICP. Il s’agit d’une injection dans votre veine.

3. Prévention de la formation de caillots sanguins dans le circuit de dialyse
- La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids.
- Inhixa est introduit dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. La quantité est généralement suffisante pour une séance de 4 heures. Cependant, votre médecin peut vous administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI (0,5 à 1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids, si nécessaire.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa avec une seringe préremplie sans système de sécurité

Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l'injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l'apparition de bleus au niveau du site d'injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa
- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

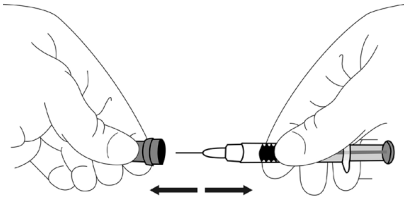
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

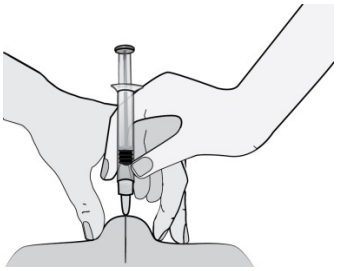


N’appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d’air avant l’injection. La bulle d’air n’a pas besoin d’être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

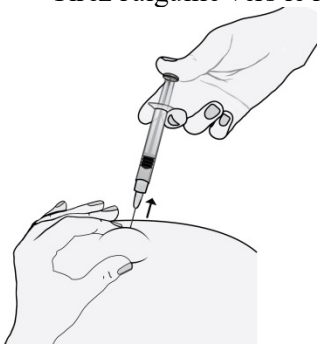
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer.



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Comment vous administrer vous-même une injection de Inhixa en seringue préremplie avec système de sécurité

Votre seringue préremplie est équipée d’un système de sécurité attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres. Si vous êtes en mesure de vous autoadministrer ce médicament, votre médecin ou infirmier/ère vous montrera comment faire. N'essayez pas de vous l'injecter vous-même si on ne vous a pas montré comment faire. En cas de doute, interrogez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.
Effectuer correctement l’injection sous la peau (appelée « injection sous-cutanée ») permettra de réduire la douleur et limiter l’apparition de bleus au niveau du site d’injection.

Avant de vous auto-injecter Inhixa

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si la date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide à l'intérieur est transparent. En cas contraire, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications de son aspect.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que vous allez injecter.
- Vérifiez si la dernière injection a entraîné une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site d'injection est encore douloureux. Si c'est le cas, informez votre médecin ou infirmier/ère.
- Décidez de l'endroit où vous allez injecter le médicament. Changez d'endroit de chaque injection, tantôt à droite tantôt à gauche du ventre. Ce médicament doit être injecté juste sous la peau du ventre, mais pas trop près du nombril ou de toute cicatrice (c.-à-d. à au moins 5 cm).
- La seringue préremplie est exclusivement à usage unique.

Instructions pour vous auto- injecter Inhixa

1) Lavez-vous les mains, ainsi que la zone où vous allez réaliser l'injection, au savon et à l'eau. Séchez vos mains.

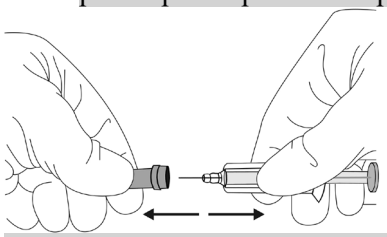
2) Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable de façon à vous sentir détendu(e). Assurez-vous de bien visualiser la zone où vous allez réaliser l'injection. Idéalement, installez-vous dans une chaise longue, un fauteuil inclinable ou un lit contre des oreillers.

3) Choisissez une zone à droite ou à gauche du ventre. Cette zone doit se trouver sur le côté, à au moins 5 cm de votre nombril.

Rappel : Ne réalisez pas l'injection à moins de 5 cm de votre nombril ou autour de cicatrices ou de bleus existants. Changez d'endroit lors de chaque injection, tantôt à gauche tantôt à droite du ventre, en fonction de la zone de la dernière injection.

4) Enlevez le support plastique contenant la seringue préremplie de la boîte. Ouvrez le support plastique et retirez la seringue préremplie.

5) Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Jetez le capuchon. La seringue est préremplie et prête à l'emploi.

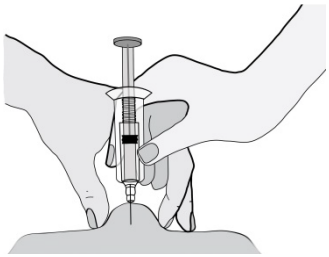


N'appuyez **pas** sur le piston pour éliminer la bulle d'air avant l'injection. La bulle d'air n'a pas besoin d'être retirée, cela pourrait entrainer une perte de médicament. Une fois le capuchon retiré, veillez à ne rien toucher avec l'aiguille. En effet, l'aiguille doit rester propre (stérile).

6) Tenez la seringue avec la main avec laquelle vous écrivez (comme un crayon). Avec l'autre main, pincez doucement la zone nettoyée de votre abdomen entre l'index et le pouce de façon à faire un pli de peau.

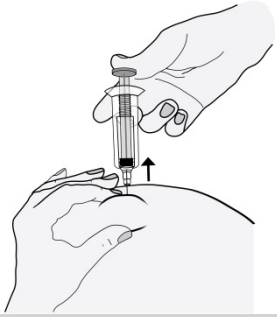
Veillez à **maintenir le pli de peau pendant toute l'injection**.

7) Tenez la seringue avec l'aiguille vers le bas (verticalement à un angle de 90°). Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli de peau.



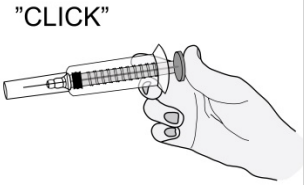
8) Appuyez sur le piston avec votre pouce. Le médicament sera alors injecté dans le tissu graisseux du ventre. Veillez à maintenir le pli de peau pendant toute l'injection.

9) Tirez l'aiguille vers le haut pour la retirer. Ne pas relâcher la pression sur le piston !



Pour éviter l'apparition d'un bleu, ne frottez pas le site d'injection après l'administration du médicament.

10) Appuyez fermement sur le piston. Le système de sécurité, qui se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, se placera de manière automatique sur l'aiguille et la recouvrira entièrement.



11) Jetez la seringue utilisée dans le conteneur pour objets pointus ou tranchants. Veillez à bien fermer le couvercle du conteneur et placez-le hors de la portée des enfants.

Lorsque le conteneur est plein, jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne le jetez pas avec les ordures ménagères.

Changement de traitement anticoagulant

- *Passage d'un traitement par Inhixa à des anticoagulants appelés antivitamines K (par ex., warfarine)*
  Votre médecin vous demandera de faire des analyses de sang appelées INR et vous indiquera en conséquence à quel moment arrêter Inhixa.

- *Passage d'un traitement par des anticoagulants appelés antivitamines K (par ex., warfarine) à Inhixa*
  Arrêtez de prendre l'antivitamine K. Votre médecin vous demandera de faire des analyses de sang appelées INR et vous indiquera en conséquence à quel moment commencer Inhixa.

- *Passage d'un traitement par Inhixa à un traitement par anticoagulant oral direct (par ex., apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*

Arrêtez de prendre Inhixa. Commencez à prendre l'anticoagulant oral direct dans les 2 heures précédant le moment où vous auriez dû recevoir l'injection suivante, puis continuez le traitement normalement.

- *Passage d'un traitement par anticoagulant oral direct à Inhixa*
  Arrêtez de prendre l'anticoagulant oral direct. Attendez 12 heures après la dernière dose de l'anticoagulant oral direct avant de commencer le traitement par Inhixa..

Si vous avez utilisé plus de Inhixa que vous n'auriez dû
Si vous pensez que vous avez utilisé trop ou trop peu de Inhixa, informez votre médecin, votre infirmier/ière ou votre pharmacien immédiatement, même si vous ne présentez aucun signe. Si un enfant s'injecte ou avale accidentellement Inhixa, emmenez-le immédiatement au service d'urgence d'un hôpital.

Si vous avez oublié d'utiliser Inhixa
Si vous avez oublié de vous administrer une dose, prenez-là dès que vous vous en rendez compte. Ne vous administrez pas une double dose le même jour pour compenser une dose oubliée. La mention sur un agenda ou un carnet vous aidera à ne pas manquer une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Inhixa
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.
Il est important que vous continuiez à recevoir des injections de Inhixa jusqu'à ce que votre médecin décide de les arrêter. Si vous arrêtez le traitement, vous pourriez développer un caillot sanguin qui peut être très dangereux.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tout médicament, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments anticoagulants (médicaments diminuant la coagulation du sang) Inhixa peut entraîner des saignements susceptibles de mettre la vie en danger. Dans certains cas, les saignements peuvent ne pas être visibles.

Si vous présentez le moindre événement hémorragique qui ne s'arrête pas de lui-même ou si vous présentez des signes de saignement excessif (faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, étourdissements, maux de tête ou gonflement inexpliqué), consultez immédiatement votre médecin.
Votre médecin peut décider de vous garder sous surveillance étroite ou changer votre traitement.

Arrêtez d'utiliser Inhixa et informez un médecin ou un(e) infirmier/ière immédiatement si vous observez le moindre signe de réaction allergique sévère (comme une difficulté à respirer, un gonflement des lèvres, de la bouche, de la gorge ou des yeux).

Arrêtez d'utiliser l'énoxaparine et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :
- Une éruption cutanée étendue, rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des cloques accompagnées de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement en début de traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Vous devez informer votre médecin immédiatement.
Si vous présentez des signes d'obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot, tels que :
- douleur à type de crampe, rougeur, chaleur ou gonflement au niveau d'une de vos jambes : ce sont des symptômes de thrombose veineuse profonde
- essoufflement, douleur thoracique, perte de connaissance ou toux sanglante : ce sont des symptômes d'embolie pulmonaire

Si vous présentez une éruption cutanée douloureuse de boutons de couleur rouge foncé sous la peau, qui ne disparaissent pas si vous exercez une pression sur eux.
Votre médecin pourra vous demander de faire une analyse de sang pour vérifier votre numération plaquettaire.

Liste des effets indésirables possibles :
Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)
- Saignement.
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Vous avez plus d'ecchymoses que d'habitude. Cela pourrait être dû à un problème sanguin causé par un faible nombre de plaquettes.
- Taches roses sur la peau. Elles sont plus susceptibles d'apparaître autour de la zone où Inhixa a été injecté.
- Éruption cutanée (urticaire).
- Peau rouge qui démange.
- Ecchymoses ou douleur au site d'injection.
- Diminution du nombre de globules rouges.
- Nombre élevé de plaquettes dans le sang.
- Maux de tête.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Mal de tête important d'apparition soudaine. Cela pourrait être un signe de saignement dans le cerveau.
- Sensation de sensibilité et de gonflement au niveau de l'estomac. Vous pourriez saigner au niveau de l'estomac.
- Larges marques cutanées de forme irrégulière avec ou sans cloques.
- Irritation cutanée (irritation locale).
- Jaunissement de la peau ou des yeux et vos urines deviennent plus foncées. Il pourrait s'agir d'un problème hépatique.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- Réaction allergique sévère. Les signes peuvent être notamment : une éruption cutanée, des difficultés pour avaler ou respirer, un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.
- Augmentation du taux de potassium dans votre sang. Il est plus probable que cela se produise chez les personnes ayant des problèmes rénaux ou atteintes de diabète. Votre médecin pourra le vérifier en effectuant une analyse de sang.
- Une augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles dans votre sang. Votre médecin pourra le vérifier en effectuant une analyse de sang.
- Chute de cheveux.
- Ostéoporose (une affection rendant vos os plus susceptibles de se briser) après une utilisation au long cours.
- Des picotements, un engourdissement et une faiblesse musculaire (en particulier dans la partie inférieure de votre corps) lorsque vous avez fait l'objet d'une ponction lombaire ou d'une anesthésie au niveau de la colonne vertébrale.
- Difficulté à contrôler votre vessie ou vos intestins (vous ne pouvez pas vous contrôler lorsque vous allez aux toilettes).
- Nodule induré ou bosse au site d'injection.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration

décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Inhixa ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte en carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Après dilution, la solution doit être utilisée dans les 8 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications visibles de l'aspect de la solution.

Les seringues préremplies de Inhixa sont exclusivement à usage unique. Éliminez tout médicament non utilisé.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Inhixa
- La substance active est l'énoxaparine sodique.
  Chaque ml contient 15 000 UI (150 mg) d'énoxaparine sodique.
  Chaque seringue préremplie de 0,8 ml contient 12 000 UI (120 mg) d'énoxaparine sodique
  Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 15 000 UI (150 mg) d'énoxaparine sodique
- L'autre composant est l'eau pour préparations injectables.

Aspect de Inhixa et contenu de l'emballage extérieur
Inhixa 12 000 (120 mg)/0,8 ml est 0,8 ml de solution dans:
une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène violet. Les seringues peuvent être équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 2, 10 et 30 seringues préremplies
- 10 et 30 seringues préremplies avec système de sécurité

Inhixa 15 000 (150 mg)/1 ml est 1 ml de solution dans:
- une seringue en verre neutre de type 1 incolore transparent avec aiguille fixée et gaine d'aiguille fermée par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et munie d'un piston en polypropylène bleu foncé. Les seringues sont équipées d'un dispositif qui permet d'éviter de se piquer accidentellement lorsqu'on a déjà effectué la piqûre.

Fourni en boîtes de:
- 2, 10 et 30 seringues préremplies
- 10 et 30 seringues préremplies avec système de sécurité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovie
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Notice : information de l'utilisateur

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml solution injectable en conditionnement multidose
Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5 ml solution injectable en conditionnement multidose
Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10 ml solution injectable en conditionnement multidose
énoxaparine sodique

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Inhixa et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Inhixa ?
3. Comment utiliser Inhixa ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Inhixa ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Inhixa et dans quel cas est-il utilisé ?

Inhixa contient une substance active appelée énoxaparine sodique qui est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Inhixa agit de deux façons.
1) En empêchant les caillots sanguins existants de grossir. Cela permet à votre organisme de les désagréger et de les empêcher de vous nuire.
2) En empêchant la formation de caillots sanguins dans votre sang.

Inhixa peut être utilisé pour :
- Traiter les caillots sanguins dans votre sang
- Empêcher la formation de caillots sanguins dans votre sang dans les cas suivants :
  - Avant et après une intervention chirurgicale
  - Lorsque vous êtes atteint(e) d'une maladie aiguë et êtes confronté(e) à une mobilité réduite
  - Si vous avez eu un caillot de sang dû à un cancer pour empêcher la formation d'autres caillots
  - Lorsque vous présentez un angor instable (une affection qui se manifeste lorsque votre cœur reçoit une quantité insuffisante de sang)
  - Après un infarctus du myocarde (crise cardiaque)
- Prévenir la formation de caillots sanguins dans les circuits de l'appareil pour dialyse (utilisée par les personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale (maladie rénale grave)

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Inhixa ?

N'utilisez jamais Inhixa

- Si vous êtes allergique à l'énoxaparine sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique comprennent : éruption cutanée, troubles de la déglutition ou de la respiration, gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue
- Si vous êtes allergique à l'héparine ou à d'autres héparines de bas poids moléculaire, telles que la nadroparine, la tinzaparine ou la daltéparine
- Si vous avez eu une réaction à l'héparine ayant entraîné une diminution importante du nombre de vos plaquettes (cellules de la coagulation) (cette réaction est appelée thrombopénie induite par l'héparine) au cours des 100 derniers jours ou si vous présentez des anticorps dirigés contre l'énoxaparine dans votre sang
- Si vous saignez abondamment ou si vous êtes atteint(e) d'une affection associée à un risque élevé de saignement (tel qu'un ulcère de l'estomac, une chirurgie récente du cerveau ou des yeux), y compris un accident vasculaire cérébral hémorragique récent
- Si vous utilisez Inhixa pour traiter des caillots sanguins dans votre sang et devez faire l'objet d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale, ou d'une ponction lombaire dans les 24 heures
- Si le patient est un bébé prématuré ou nouveau-né jusqu'à 1 mois à cause du risque de toxicité sévère incluant une respiration anormale (« syndrome de suffocation »).

Mises en garde et précautions
Inhixa ne doit pas être remplacé par d'autres médicaments appartenant au groupe des HBPM. Cela est dû au fait que les HBPM ne sont pas exactement identiques et n'ont pas la même activité, ni les mêmes instructions d'utilisation.

Consultez votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Inhixa si :
- vous avez déjà eu une réaction à l'héparine ayant causé une diminution importante du nombre de plaquettes
- vous devez faire l'objet d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire (voir « Interventions chirurgicales et anesthésiques ») : un délai entre la prise de Inhixa et cette procédure doit être respecté
- vous portez une valve cardiaque
- vous présentez une endocardite (une infection de l'enveloppe interne du cœur)
- vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac
- vous avez été victime récemment d'un accident vasculaire cérébral
- vous êtes atteint(e) d'hypertension
- vous êtes atteint(e) de diabète ou présentez des problèmes au niveau des vaisseaux sanguins dans l'œil causés par le diabète (dénommés rétinopathie diabétique)
- vous avez récemment subi une opération des yeux ou du cerveau
- vous êtes âgé(e) (plus de 65 ans) et en particulier si vous avez plus de 75 ans
- vous avez une insuffisance rénale
- vous avez une insuffisance hépatique
- vous êtes en sous-poids ou en surpoids
- vous présentez un taux élevé de potassium dans votre sang (cela peut être vérifié par une analyse de sang)
- vous utilisez actuellement des médicaments qui majorent le risque hémorragique (voir la rubrique « Autres médicaments et Inhixa »).

Vous devrez peut-être faire l'objet d'une analyse de sang avant de commencer à utiliser ce médicament et régulièrement durant son utilisation ; cela permettra de vérifier le taux de plaquettes (cellules de coagulation) et celui du potassium dans votre sang.

Enfants et adolescents
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Inhixa n'ont pas été évaluées chez les enfants ou les adolescents.

Autres médicaments et Inhixa
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Warfarine – autre anticoagulant, utilisé pour fluidifier le sang
- Acide acétylsalicylique (également appelée aspirine ou AAS), clopidogrel ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (voir également la rubrique 3, « Changement de médicament anticoagulant »)
- Injection de Dextran (utilisé comme substitut de sang)
- L'ibuprofène, le dicloflénac, le kétorolac ou d'autres médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont utilisés pour traiter la douleur, le gonflement dans le cadre de l'arthrite et d'autres affections
- La prednisolone, la dexaméthasone ou d'autres médicaments utilisés pour traiter l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres affections
- Des médicaments qui augmentent le taux de potassium dans votre sang, tels que les sels de potassium, les diurétiques, certains médicaments pour les problèmes cardiaques

Interventions chirurgicales et anesthésiques
Si vous devez faire l'objet d'une ponction lombaire ou d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle une anesthésie péridurale ou rachidienne est réalisée, informez votre médecin que vous utilisez Inhixa. Voir « Ne jamais utiliser Inhixa ». Informez également votre médecin de tout problème au niveau de votre colonne vertébrale ou si vous avez déjà subi une intervention chirurgicale au niveau de la colonne vertébrale.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.
Si vous êtes enceinte et portez une valve cardiaque mécanique, vous pourriez présenter un risque plus important de développer des caillots sanguins. Votre médecin doit vous en parler.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Inhixa n'a pas d'effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Traçabilité
Il est important d'enregistrer le numéro de lot de votre médicament Inhixa. A cet effet, chaque fois que vous avez une nouvelle boîte d'Inhixa, notez la date et le numéro de lot (indiqué sur le conditionnement après Lot) et conservez cette information.

Inhixa contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, au sein de la plage de doses recommandée, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

Inhixa contient de l'acool benzylique
Inhixa contient de l'alcool benzylique (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique a été lié au risque d'effets indésirables sévères y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas donner à votre bébé nouveau-né (jusqu'à l'âge de 4 semaines), sauf recommandation par votre médecin. Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans), sauf indication contraire de la part de votre médecin ou pharmacien.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale, ou si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. La raison en est que de grandes quantité d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et provoquer des effets indésirables (appelés « acidose métabolique »).

3. Comment utiliser Inhixa ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utiliser ce médicament
- Normalement, Inhixa vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ière. En effet, il doit être administré par injection.
- Lorsque vous rentrerez chez vous, il est possible que vous deviez continuer à utiliser Inhixa et que vous deviez vous l'administrer vous-même.
- Inhixa est généralement administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Inhixa peut être administré par une injection dans votre veine (voie intraveineuse) après certains types d'infarctus du myocarde ou après une intervention.
- Inhixa peut être introduite dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

N'injectez pas Inhixa dans un muscle.

Quelle quantité recevrez-vous
- Votre médecin décidera de la quantité de Inhixa à vous administrer. La quantité dépendra de la raison pour laquelle il est utilisé.
- Si vous avez une insuffisance rénale, il est possible que vous receviez une quantité plus faible de Inhixa.

1. Traitement des caillots sanguins dans votre sang
- La dose habituelle est de 150 UI (1,5 mg) pour chaque kilogramme de votre poids une fois par jour ou de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids deux fois par jour.
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

2. Prévention de la formation de caillots sanguins dans votre sang dans les cas suivants :
Intervention chirurgicale ou périodes de mobilité réduite dues à une maladie
- La dose dépendra de votre risque de développer un caillot. Vous recevrez une dose de 2 000 UI (20 mg) ou de 4 000 UI (40 mg) de Inhixa une fois par jour.
- Si vous devez faire l'objet d'une intervention chirurgicale, votre première injection sera généralement administrée 2 heures ou 12 heures avant votre intervention.
- Si votre mobilité est réduite en raison d'une maladie, vous recevrez normalement une dose de 4 000 UI (40 mg) de Inhixa tous les jours.
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Après un infarctus du myocarde
Inhixa peut être utilisé pour deux types d'infarctus du myocarde différents infarctus du myocarde avec élévation du segment ST ou infarctus du myocarde sans élévation du segment ST. La quantité de Inhixa qui vous sera administrée dépendra de votre âge et du type d'infarctus du myocarde que vous avez eu.

Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST :
- La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de poids toutes les 12 heures.
- Normalement, votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST si vous êtes âgé(e) de moins de 75 ans :
- Une dose initiale de 3 000 UI (30 mg) de Inhixa vous sera injectée dans une veine.
- Au même moment, vous recevrez également Inhixa en injection sous la peau (injection sous-cutanée). La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids, toutes les 12 heures.

- Normalement, votre médecin vous prescrira également de l'acide acétylsalicylique (aspirine).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans :
- La dose habituelle est de 75 UI (0,75 mg) pour chaque kilogramme de votre poids toutes les 12 heures.
- La quantité maximale de Inhixa administrée lors des deux premières injections est de 7 500 UI (75 mg).
- Votre médecin décidera de la durée pendant laquelle vous devrez recevoir Inhixa.

Pour les patients faisant l'objet d'une opération dénommée intervention coronaire percutanée (ICP) : Selon le moment où vous recevrez votre dernière dose de Inhixa, votre médecin pourra décider d'administrer une dose supplémentaire de Inhixa avant une ICP. Il s'agit d'une injection dans votre veine.

3. Prévention de la formation de caillots sanguins dans le circuit de dialyse
- La dose habituelle est de 100 UI (1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids.
- Inhixa est introduit dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. La quantité est généralement suffisante pour une séance de 4 heures. Cependant, votre médecin peut vous administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI (0,5 à 1 mg) pour chaque kilogramme de votre poids, si nécessaire.

Changement de traitement anticoagulant
Passage d'un traitement par Inhixa à des anticoagulants appelés antivitamines K (par ex., warfarine)
Votre médecin vous demandera de faire des analyses de sang appelées INR et vous indiquera en conséquence à quel moment arrêter Inhixa.

Passage d'un traitement par des anticoagulants appelés antivitamines K (par ex., warfarine) à Inhixa
Arrêtez de prendre l'antivitamine K. Votre médecin vous demandera de faire des analyses de sang appelées INR et vous indiquera en conséquence à quel moment commencer Inhixa.

Passage d'un traitement par Inhixa à un traitement par anticoagulant oral direct (par ex., apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)
Arrêtez de prendre Inhixa. Commencez à prendre l'anticoagulant oral direct dans les 2 heures précédant le moment où vous auriez dû recevoir l'injection suivante, puis continuez le traitement normalement.

Passage d'un traitement par anticoagulant oral direct à Inhixa
Arrêtez de prendre l'anticoagulant oral direct. Attendez 12 heures après la dernière dose de l'anticoagulant oral direct avant de commencer le traitement par Inhixa.

Si vous avez utilisé plus de Inhixa que vous n'auriez dû
Si vous pensez que vous avez utilisé trop ou trop peu de Inhixa, informez votre médecin, votre infirmier/ière ou votre pharmacien immédiatement, même si vous ne présentez aucun signe. Si un enfant s'injecte ou avale accidentellement Inhixa, emmenez-le immédiatement au service d'urgence d'un hôpital.

Si vous avez oublié d'utiliser Inhixa
Si vous avez oublié de vous administrer une dose, prenez-là dès que vous vous en rendez compte. Ne vous administrez pas une double dose le même jour pour compenser une dose oubliée. La mention sur un agenda ou un carnet vous aidera à ne pas manquer une dose.

Si vous arrêtez d'utiliser Inhixa
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Il est important que vous continuiez à recevoir des injections de Inhixa jusqu'à ce que votre médecin décide de les arrêter. Si vous arrêtez le traitement, vous pourriez développer un caillot sanguin qui peut être très dangereux.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'en soit pas atteint.

Comme les autres médicaments anticoagulants (médicaments diminuant la coagulation du sang) Inhixa peut entraîner des saignements susceptibles de mettre la vie en danger. Dans certains cas, les saignements peuvent ne pas être visibles.

Si vous présentez la moindre hémorragie qui ne s'arrête pas d'elle-même ou si vous présentez des signes de saignement excessif (faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, étourdissements, maux de tête ou gonflement inexpliqué), consultez immédiatement votre médecin.
Votre médecin peut décider de vous garder sous surveillance étroite ou changer votre traitement.

Arrêtez d'utiliser Inhixa et informez un médecin ou un(e) infirmier/ière immédiatement si vous observez le moindre signe de réaction allergique sévère (comme une difficulté à respirer, un gonflement des lèvres, de la bouche, de la gorge ou des yeux).

Arrêtez d'utiliser l'énoxaparine et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :
- Une éruption cutanée étendue, rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des cloques accompagnées de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement en début de traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Vous devez informer votre médecin immédiatement.
Si vous présentez des signes d'obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot, tels que :
- douleur à type de crampe, rougeur, chaleur ou gonflement au niveau d'une de vos jambes : ce sont des symptômes de thrombose veineuse profonde
- essoufflement, douleur thoracique, perte de connaissance ou toux sanglante : ce sont des symptômes d'embolie pulmonaire

Si vous présentez une éruption cutanée douloureuse de boutons de couleur rouge foncé sous la peau, qui ne disparaissent pas si vous exercez une pression sur eux.
Votre médecin pourra vous demander de faire une analyse de sang pour vérifier votre numération plaquettaire.

Liste des effets indésirables possibles
Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)
- Saignement.
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Vous avez plus d'ecchymoses que d'habitude. Cela pourrait être dû à un problème sanguin causé par un faible nombre de plaquettes.
- Taches roses sur la peau. Elles sont plus susceptibles d'apparaître autour de la zone où Inhixa a été injecté.
- Éruption cutanée (urticaire).
- Peau rouge qui démange.
- Ecchymoses ou douleur au site d'injection.
- Diminution du nombre de globules rouges.
- Nombre élevé de plaquettes dans le sang.
- Maux de tête.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Mal de tête important d'apparition soudaine. Cela pourrait être un signe de saignement dans le cerveau.
- Sensation de sensibilité et de gonflement au niveau de l'estomac. Vous pourriez saigner au niveau de l'estomac.
- Larges marques cutanées de forme irrégulière avec ou sans cloques.
- Irritation cutanée (irritation locale).
- Jaunissement de la peau ou des yeux et vos urines deviennent plus foncées. Il pourrait s'agir d'un problème hépatique.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- Réaction allergique sévère. Les signes peuvent être notamment : une éruption cutanée, des difficultés pour avaler ou respirer, un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue.
- Augmentation du taux de potassium dans votre sang. Il est plus probable que cela se produise chez les personnes ayant des problèmes rénaux ou atteintes de diabète. Votre médecin pourra le vérifier en effectuant une analyse de sang.
- Une augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles dans votre sang. Votre médecin pourra le vérifier en effectuant une analyse de sang.
- Chute de cheveux.
- Ostéoporose (une affection rendant vos os plus susceptibles de se briser) après une utilisation au long cours.
- Des picotements, un engourdissement et une faiblesse musculaire (en particulier dans la partie inférieure de votre corps) lorsque vous avez fait l'objet d'une ponction lombaire ou d'une anesthésie au niveau de la colonne vertébrale.
- Difficulté à contrôler votre vessie ou vos intestins (vous ne pouvez pas vous contrôler lorsque vous allez aux toilettes).
- Nodule induré ou bosse au site d'injection.

Déclaration des effets indésirables
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Inhixa ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte en carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Après la première ouverture

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 28 jours à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé, au maximum, pendant 28 jours au-dessous de 25 ºC. D'autres temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou une solution de glucose à 5 % pour préparations injectables

La stabilité chimique et physique a été démontrée durant une utilisation pendant 28 jours à 25 ºC. D'un point de vue microbiologique, à moins que le procédé de dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit devra être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation durant l'utilisation seront de la responsabilité de l'utilisateur.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des modifications visibles de l'aspect de la solution.

Éliminez tout médicament non utilisé.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Inhixa
- La substance active est l'énoxaparine sodique.
  Chaque ml contient 10 000 UI (100 mg) d'énoxaparine sodique.
  Un flacon (3,0 ml) contient 30 000 UI (300 mg) d'énoxaparine sodique.
  Un flacon (5,0 ml) contient 50 000 UI (500 mg) d'énoxaparine sodique.
  Un flacon (10,0 ml) contient 100 000 UI (1000 mg) d'énoxaparine sodique.
- Les autres composants sont l'alcool benzylique (voir la rubrique 2) et l'eau pour préparations injectables.

Aspect de Inhixa et contenu de l'emballage extérieur
- 3 ml de solution dans un flacon en verre de type 1 incolore transparent avec un bouchon en caoutchouc pour injection et une capsule blanche en aluminium et en plastique dans une boîte en carton.

Fourni en boîtes de 1 flacon.

- 5 ml de solution dans un flacon en verre de type 1 incolore transparent avec un bouchon en caoutchouc pour injection et une capsule grise en aluminium et en plastique dans une boîte en carton.

Fourni en boîtes de 5 flacons.

- 10 ml de solution dans un flacon en verre de type 1 incolore transparent avec un bouchon en caoutchouc pour injection et une capsule blanche en aluminium et en plastique dans une boîte en carton.

Fourni en boîtes de 1 et 5 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovie
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.