

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

### 10.000 IU/ml (100 mg/ml) solution injectable :

Ghemaxan 2.000 IU (20 mg)/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie  
Ghemaxan 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie  
Ghemaxan 6.000 IU (60 mg)/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie  
Ghemaxan 8.000 IU (80 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie  
Ghemaxan 10.000 IU (100 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie

### 15.000 IU/ml (150 mg/ml) solution injectable :

Ghemaxan 12.000 IU (120 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie  
Ghemaxan 15.000 IU (150 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### 10.000 IU/ml (100 mg/ml) solution injectable

#### Seringues préremplies :

*2.000 IU (20 mg)/0,2 ml*

Chaque seringue préremplie contient 2.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 20 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,2 ml d'eau pour préparations injectables.

*4.000 IU (40 mg)/0,4 ml*

Chaque seringue préremplie contient 4.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 40 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,4 ml d'eau pour préparations injectables.

*6.000 IU (60 mg)/0,6 ml*

Chaque seringue préremplie contient 6.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 60 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,6 ml d'eau pour préparations injectables.

*8.000 IU (80 mg)/0,8 ml*

Chaque seringue préremplie contient 8.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 80 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,8 ml d'eau pour préparations injectables.

*10.000 IU (100 mg)/1 ml*

Chaque seringue préremplie contient 10.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 100 mg) d'énoxaparine sodique dans 1 ml d'eau pour préparations injectables.

### 15.000 IU/ml (150 mg/ml) solution injectable

#### Seringues préremplies :

*12.000 IU (120 mg)/0,8 ml*

Chaque seringue préremplie contient 12.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 120 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,8 ml d'eau pour préparations injectables.

*15.000 IU (150 mg)/1 ml*

Chaque seringue préremplie contient 15.000 IU d'activité anti-Xa (correspondant à 150 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'esterbenzylique d'héparine dérivée de muqueuse intestinale porcine.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente, incolore à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ghemaxan est indiqué chez l'adulte pour :

- Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse lors d'intervention chirurgicale à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, y compris 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'embolie pulmonaire susceptible de nécessiter 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 récurrence 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 coronaire aigu :
  - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
  - traitement de l'infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), y compris chez les patients éligibles pour un traitement médical ou une intervention coronaire percutanée (ICP) ultérieure.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse lors d'intervention chirurgicale 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 IU (20 mg) une fois par jour par injection sous-cutanée (SC).  
L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2.000 IU (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre 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 la mobilité du patient est significativement réduite.
- Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4.000 IU (40 mg) une fois par jour par injection SC et 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 de chirurgie 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.
  - Chez les patients faisant l'objet d'une intervention de chirurgie orthopédique majeure, il est

recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines.

- Chez les patients à risque thromboembolique veineux élevé 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*

La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4.000 IU (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 thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*

L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 IU/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 IU/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 IU/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour doit être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récurrence d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 IU/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour doit être utilisé chez tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une embolie pulmonaire symptomatique, un cancer, une récurrence 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 récurrence 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 IU/kg (1 mg/kg) administrée deux fois par jour par injection SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 IU/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 au cours de l'hémodialyse*

La dose recommandée est de 100 IU/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique.

Chez les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 IU/kg (0,5 mg/kg) pour un accès vasculaire double ou à 75 IU/kg (0,75 mg/kg) pour un accès 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 à 100 IU/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.

*Syndrôme coronaire 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 IU/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 pour l'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour à long terme, 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 IU (30 mg), suivi immédiatement d'une dose SC de 100 IU/kg (1 mg/kg), puis d'une dose de 100 IU/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10.000 IU [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Un traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 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.
- Pour la posologie chez les patients âgés de 75 ans et 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 IU/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité 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 le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).

Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans et plus, ne pas administrer de bolus IV initial. Initier l'administration à raison de 75 IU/kg (0,75 mg/kg) SC toutes les 12 heures (maximum 7.500 IU [75 mg] pour les deux premières injections SC uniquement, suivies par l'administration de 75 IU/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour l'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 rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale (voir 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), sauf dans le cadre 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 IU (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	100 IU/kg (1 mg/kg) de poids corporel SC une fois par jour
Traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez des patients atteints de cancer actif	100 IU/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour
Traitement de l'angor instable et du NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) de poids corporel SC une fois par jour
Traitement du STEMI aigu (patients de moins de 75 ans)	Bolus IV de 1 × 3.000 IU (30 mg) plus 100 IU/kg (1 mg/kg) de poids corporel SC, puis 100 IU/kg (1 mg/kg) de poids corporel SC toutes les 24 heures
Traitement du STEMI aigu (patients de plus de 75 ans)	Pas de bolus initial, 100 IU/kg (1 mg/kg) de poids corporel SC, puis 100 IU/kg (1 mg/kg) de poids corporel 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 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite.

#### Mode d'administration

Ghemaxan ne doit pas être administré voie intramusculaire.

Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, 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 initié par l'injection d'un 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 via la ligne artérielle du circuit de dialyse.

La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi.

- Technique d'injection SC  
Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique s'administre par injection SC profonde.

Lors de l'utilisation des seringues préremplies, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter toute perte 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. On notera que, 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 sur toute sa longueur dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Ne pas frotter

le site d'injection après administration.

Remarque : pour les seringues préremplies équipées d'un système de protection d'aiguille, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection (voir 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 incluse dans l'emballage 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 initié par l'injection d'un 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 via une ligne IV. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Pour éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de sérum physiologique ou de solution de dextrose avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique afin de nettoyer le port d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de sérum physiologique (0,9 %) ou de dextrose à 5 % dans de l'eau.
  - Bolus initial de 3.000 IU (30 mg)  
Pour le bolus initial de 3.000 IU (30 mg), utiliser une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, expulser le volume excédentaire pour ne conserver que 3.000 IU (30 mg) dans la seringue. La dose de 3.000 IU (30 mg) peut ensuite être directement injectée dans un port d'injection de la ligne intraveineuse.
  - 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 IU/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 faible volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 IU/ml (3 mg/ml).

Pour obtenir une solution à 300 IU/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6.000 IU (60 mg) d'énoxaparine sodique seringue préremplie, il est recommandé d'utiliser une poche pour perfusion de 50 ml (en utilisant soit une solution de sérum physiologique (0,9 %), soit une solution de dextrose à 5 % dans de l'eau) de la manière suivante :

Prélever 30 ml de la poche pour perfusion à l'aide d'une seringue et éliminer le liquide. Injecter la totalité du contenu de la seringue préremplie de 6.000 IU (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 pour l'administrer dans la ligne IV.

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

Volume à injecter via la ligne IV après dilution à une concentration de 300 IU (3 mg)/ml.

Poids	Dose requise 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volume à injecter après dilution à une concentration finale de 300 IU (3 mg/ml)
	[kg]	IU	
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, le produit est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse.

#### Relais entre énoxaparine sodique et anticoagulants oraux

- Relais entre énoxaparine sodique et antagonistes de la vitamine K (AVK)  
Le suivi clinique et les tests de laboratoire [temps de Quick exprimé par le rapport international normalisé (INR)] doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK.  
Comme il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par l'énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication lors de deux tests successifs.  
Pour les patients en cours de traitement par un 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 énoxaparine sodique et anticoagulants oraux directs (ACOD)  
Pour les patients en cours de traitement par l'énoxaparine sodique, arrêter l'énoxaparine sodique et

démarrer l'ACOD 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'ACOD.

Pour les patients en cours de traitement par un ACOD, la première dose d'énoxaparine sodique doit être administrée au moment où la dose suivante de l'ACOD devrait être prise.

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

Si le médecin décide d'administrer un traitement anticoagulant dans le cadre d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intrarachidiens (voir rubrique 4.4).

##### - *Aux doses utilisées pour la prophylaxie*

Aux doses prophylactiques, un intervalle sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place de l'aiguille ou du cathéter. Pour les techniques continues, un intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant le retrait du cathéter. Chez 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 ou le retrait du cathéter. L'instauration d'un traitement préopératoire par l'énoxaparine sodique à la dose de 2.000 IU (20 mg) 2 heures avant l'intervention n'est pas compatible avec une anesthésie neuraxiale.

##### - *Aux doses utilisées pour le traitement*

Aux doses curatives, un intervalle sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place de l'aiguille ou du cathéter (voir également rubrique 4.3). Pour les techniques continues, un intervalle similaire de 24 heures doit être respecté avant le retrait du cathéter.

Chez 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 ou le retrait du cathéter. Les patients qui reçoivent des doses biquotidiennes (à savoir 75 IU/kg [0,75 mg/kg] deux fois par jour ou 100 IU/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 du cathéter.

Des taux d'anti-Xa sont encore détectables après les délais indiqués ci-dessus, aussi ces délais n'excluent pas la survenue d'un hématome intrarachidien.

De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures après la ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait du 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 dans les situations suivantes :

- 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 à la rubrique 6.1 ;
- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou présence d'anticorps circulants (voir également rubrique 4.4) ;
- saignement actif cliniquement significatif ou affections associées à un risque élevé d'hémorragie, telle 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 au niveau du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artério-veineuses, un anévrisme 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 qui précèdent (voir rubrique 4.4).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- *Générales*

L'énoxaparine sodique n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec d'autres héparines à bas poids moléculaire. Ces médicaments diffèrent par leurs procédés de fabrication, leurs poids moléculaires, leurs activités spécifiques anti-Xa et anti-II, leurs unités, leur posologie, leur efficacité clinique et leur sécurité d'emploi. Cela se traduit par des différences au niveau de leur pharmacocinétique et des activités biologiques associées (par exemple activité anti-thrombine 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 l'énoxaparine sodique en pareil cas doit être prise uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque et après avoir envisagé des alternatives thérapeutiques non hépariniques (par ex. danaparoiïde 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 héparines à bas poids moléculaire. En cas de survenue d'une thrombopénie, celle-ci se manifeste généralement entre le 5<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jour après le début du traitement par l'énoxaparine sodique.

Le risque de TIH est plus important chez les patients postopératoires et principalement après une intervention de chirurgie cardiaque et chez les patients atteints de cancer.

Il est dès lors recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par l'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 que, 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 l'énoxaparine sodique doit être immédiatement interrompu et relayé par un autre traitement anticoagulant non héparinique.

- *Hémorragie*

Comme avec les autres anticoagulants, des saignements peuvent survenir en 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 :

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

- *Examens de laboratoire*

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 ou les tests de coagulation sanguine globale et n'affecte pas l'agrégation plaquettaire ou 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 qui suivent l'administration d'énoxaparine sodique à des doses curatives (voir également rubrique 4.3).

Des cas d'hématomes intrarachidiens ayant entraîné une paralysie prolongée ou permanente ont été signalés suite à l'utilisation d'énoxaparine sodique lors d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire. Ces événements sont rares avec les schémas posologiques d'énoxaparine sodique de 4.000 IU (40 mg) une fois par jour ou à des doses inférieures. 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.

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 ponction rachidienne, il faut tenir compte du profil pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique (voir rubrique 5.2). La mise en place 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.

Chez 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 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 détecter tout signe ou 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. Il convient d'indiquer aux patients qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme décrit ci-dessus. Si l'on suspecte des signes ou symptômes d'hématome rachidien, il est urgent de poser le diagnostic et d'initier un traitement, y compris d'envisager une décompression de la moelle épinière, même s'il est possible que ce traitement ne suffise pas à prévenir ou à guérir 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 dans le cadre du traitement d'un angor instable, d'un NSTEMI et d'un STEMI aigu, les intervalles de temps recommandés entre les injections 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 l'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 absolument nécessaire, la décision doit être prise uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque.

- *Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques*

L'utilisation d'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été étudiée de manière adéquate. Des cas isolés de thrombose sur prothèses valvulaires cardiaques mécaniques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine sodique pour la thromboprophylaxie. Des facteurs confondants, notamment des maladies sous-jacentes et des données cliniques limitées, limitent les possibilités d'évaluation de ces cas. Dans certains cas, il s'agissait de femmes enceintes chez qui 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 manière adéquate. Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par l'énoxaparine sodique (100 IU/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) pour réduire le risque thromboembolique, 2 femmes sur 8 ont développé des caillots résultant en un blocage de la valve et ayant entraîné le décès de la mère et du fœtus. Des cas isolés de thrombose valvulaire ont été rapportés post-commercialisation chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques traitées par l'énoxaparine sodique en thromboprophylaxie. Les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques peuvent être à plus haut risque de thromboembolie.

- *Patients âgés*

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

- *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine est augmentée, ce qui se traduit par une augmentation du risque de saignement.

Chez ces patients, une surveillance clinique étroite est recommandée et un monitoring biologique par la mesure de l'activité anti-Xa pourrait être envisagée (voir 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 présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min), sauf dans le cadre 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 augmentation significative de l'exposition à l'énoxaparine sodique. 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 50 à 80 ml/min).

- *Insuffisance hépatique*

L'énoxaparine sodique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque accru de saignements. Un ajustement de la posologie sur la base d'une surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas fiable chez les patients atteints de cirrhose hépatique et n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

- *Faible poids corporel*

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 engendrer un risque hémorragique accru. Une surveillance clinique étroite est dès lors recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

- *Patients obèses*

Les patients obèses sont exposés à un risque thromboembolique plus important. La sécurité et l'efficacité de doses prophylactiques chez des patients obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) n'ont pas été entièrement établies et il n'existe aucun consensus sur l'ajustement de la posologie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de 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 ou prenant des médicaments connus pour augmenter les taux de potassium (voir rubrique 4.5). Les taux plasmatiques de potassium doivent être régulièrement contrôlés, en particulier chez les patients à risque.

- *Traçabilité*

Les héparines à bas poids moléculaire sont des médicaments biologiques. Afin d'améliorer la traçabilité des HBPM, il est recommandé aux professionnels de santé de consigner le nom commercial et le numéro de lot du produit administré dans le dossier médical du patient.

- *Teneur en sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est donc pratiquement « sans sodium ».

- *Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées*

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'objet 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

### Utilisation concomitante non recommandée :

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

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments qui affectent l'hémostase avant un traitement par l'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.

Il s'agit notamment de médicaments tels que :

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

### Utilisation concomitante nécessitant des précautions :

Les médicaments suivants peuvent être administrés avec précaution en association avec l'énoxaparine sodique :

- *Autres médicaments affectant 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 lors de syndrome coronaire aigu en raison du risque de saignement,
- le dextran 40,
- les glucocorticoïdes systémiques.

- *Médicaments augmentant le taux de potassium :*

Les médicaments qui augmentent les taux de potassium sériques peuvent être administrés en association avec l'énoxaparine sodique moyennant une surveillance clinique et biologique attentive (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 trimestre de la grossesse. Aucune information n'est disponible en ce qui concerne le premier trimestre.

Les études chez l'animal n'ont pas 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 durant 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 attentive pour déceler tout signe de saignement ou d'anticoagulation excessive et doivent être informées du risque hémorragique. 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, en dehors de celui observé chez les 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 l'énoxaparine sodique auparavant (voir rubrique 4.4).

### Allaitement

On ignore si de l'énoxaparine non modifiée est excrétée dans le lait humain. Chez les rattes allaitantes, le passage de l'énoxaparine ou de ses métabolites dans le lait est extrêmement faible. L'absorption orale d'énoxaparine sodique est peu probable. Ghemaxan 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 réalisés avec un produit de référence. Parmi ceux-ci, 1 776 ont reçu ce médicament pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une intervention de chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité fortement restreinte, 559 pour le traitement de la thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire, 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 lors de ces essais cliniques variait en fonction de l'indication. La dose d'énoxaparine sodique était de 4.000 IU (40 mg) SC une fois par jour pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une intervention chirurgicale ou chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité fortement restreinte. Pour le traitement de la thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire, les patients recevant de l'énoxaparine sodique ont été traités soit par une dose de 100 IU/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit par une dose de 150 IU/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour. Dans les études cliniques sur le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 IU/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures et dans l'étude clinique sur le traitement du STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3.000 IU (30 mg) suivi de 100 IU/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures.

Lors des études cliniques, des hémorragies, une thrombopénie et une thrombocytose ont été les réactions les plus fréquemment décrites (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » 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).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les autres effets indésirables observés lors des études cliniques et rapportés dans le cadre des données de pharmacovigilance (\* indique les effets indésirables issus des données de pharmacovigilance) sont détaillés ci-dessous.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut

être estimée à partir des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés par 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 rachidien\* (ou hématome intrarachidien). Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, y compris une paralysie prolongée ou permanente (voir rubrique 4.4).

#### *Affections hépatobiliaires*

- Très fréquent : élévation des enzymes hépatiques (principalement transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale)
- Peu fréquent : atteintes hépatocellulaires\*
- Rare : atteinte hépatique choléstatique\*

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

- Fréquent : urticaire, prurit, érythème
- Peu fréquent : dermatite bulleuse
- Rare : alopecie\*
- Rare : vascularite cutanée\*, nécrose cutanée\* survenant généralement au site d'injection (ces phénomènes ont généralement été précédés d'un purpura ou de plaques érythémateuses infiltrées et douloureuses).  
Nodules au site d'injection\* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.
- Fréquence indéterminée : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG).

#### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

- Rare : ostéoporose\* après traitement à long terme (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 (par exemple œdème, hémorragie, hypersensibilité, inflammation, masse, douleur ou réaction)
- Peu fréquent : irritation locale, nécrose cutanée au site d'injection

#### *Investigations*

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

Description de certains effets indésirables :

*Hémorragies*

Celles-ci comprenaient des hémorragies majeures, rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients chirurgicaux). Certains de ces cas ont eu une issue fatale.

Chez les patients chirurgicaux, les complications hémorragiques ont été considérées comme majeures :

(1) lorsque l'hémorragie a engendré un incident clinique significatif ou (2) lorsqu'elle s'accompagnait d'une diminution du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dl ou a nécessité une transfusion d'au moins 2 unités de dérivés de sang. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes ont toujours été considérées comme majeures.

Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risque 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 rubriques 4.4 et 4.5).

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie chez les patients médicaux	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'infarctus du myocarde sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : Hémorragie* Rare : Hémorragie rétropéritonéale	Fréquent : Hémorragie <sup>a</sup>	Très fréquent : Hémorragie <sup>a</sup> Peu fréquent : Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale	Fréquent <sup>b</sup> : Hémorragie	Fréquent : Hémorragie <sup>a</sup> Rare : Hémorragie rétropéritonéale	Fréquent : Hémorragie <sup>a</sup> Peu fréquent : Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale

a: tel que hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale.

b : fréquence basée sur une étude rétrospective incluant un panel de 3526 patients (voir section 5.1).

*Thrombopénie et thrombocytose*

Classe de systèmes d'organes	Prophylaxie en chirurgie	Prophylaxie chez les patients médicaux	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'infarctus du myocarde sans onde Q	Traitement du STEMI aigu
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : Thrombocytose* Fréquent : Thrombopénie	Peu fréquent : Thrombopénie	Très fréquent : Thrombocytose* Fréquent : Thrombopénie	Fréquence inconnue : Thrombopénie	Peu fréquent : Thrombopénie	Fréquent : Thrombocytose* Thrombopénie Très rare : Thrombopénie immuno-allergique

\*: 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).

*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:  
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
www.afmps.be  
Division Vigilance:  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Surdosage

### Signes et symptômes

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

### Traitement

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 IU (1 mg) d'énoxaparine sodique si l'énoxaparine sodique a été administrée au cours des 8 dernières heures. Une perfusion de 0,5 mg protamine par 100 IU (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 nécessaire. Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, l'administration de protamine peut ne plus être nécessaire. 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 des sels de protamine).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, groupe de l'héparine. Code ATC : B01AB05

#### Effets pharmacodynamiques

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire 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 sodique.

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

Outre 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). Lorsqu'elle est utilisée comme traitement curatif, le TCA peut être prolongé de 1,5 à 2,2 fois par rapport au temps de contrôle au moment du pic d'activité.

Efficacité et sécurité cliniques

*Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie*

- Prophylaxie prolongée de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique  
Dans une étude menée en double aveugle portant sur la prophylaxie prolongée chez des patients ayant subi une intervention d'arthroplastie de la hanche, 179 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse (TEV) initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4.000 IU (40 mg) SC ont été randomisés pour recevoir, après leur sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à la dose de 4.000 IU (40 mg) SC une fois par jour (n=90), soit un placebo (n=89) pendant 3 semaines. L'incidence de thrombose veineuse profonde pendant la prophylaxie prolongée était significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo ; aucun cas d'embolie pulmonaire n'a été rapporté. Aucune hémorragie majeure n'est survenue.

Les données d'efficacité sont reprises dans le tableau ci-dessous.

	<b>Enoxaparine sodique 4.000 IU (40 mg) une fois par jour SC n (%)</b>	<b>Placebo une fois par jour SC n (%)</b>
<b>Tous les patients ayant reçu une prophylaxie prolongée</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Nombre total de TEV</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Nombre total de TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximales (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*Valeur de p par rapport au placebo = 0,008		
#Valeur de p par rapport au placebo = 0,537		

Dans une deuxième étude menée en double aveugle, 262 patients ne présentant pas de maladie thromboembolique veineuse initialement traités, durant leur hospitalisation, par de l'énoxaparine sodique à une dose de 4.000 IU (40 mg) SC ont été randomisés pour recevoir, après leur sortie de l'hôpital, un traitement comprenant soit de l'énoxaparine sodique à la dose de 4.000 IU (40 mg) SC une fois par jour (n=131), soit un placebo (n=131) pendant 3 semaines. Comme dans la première étude, l'incidence de thromboembolie veineuse pendant la prophylaxie prolongée a été significativement plus faible pour l'énoxaparine sodique comparée au placebo pour le nombre total de thromboembolies veineuses (énoxaparine sodique 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %] ; p=0,001) et de thromboses veineuses profondes proximales (énoxaparine sodique 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %] ; p<0,001). Aucune différence en termes de saignements majeurs n'a été constatée entre le groupe énoxaparine sodique et le groupe placebo.

- Prophylaxie prolongée de la thrombose veineuse profonde après chirurgie oncologique  
Un essai multicentrique mené en double aveugle a comparé un schéma posologique de quatre semaines et un schéma posologique d'une semaine de prophylaxie par l'énoxaparine sodique en termes de sécurité et d'efficacité chez 332 patients devant subir une intervention chirurgicale programmée pour un cancer abdominal ou pelvien. Les patients ont reçu de l'énoxaparine sodique (4.000 IU [40 mg] SC) une fois par jour pendant 6 à 10 jours et ont ensuite été désignés au hasard pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique soit un placebo pendant 21 jours supplémentaires. Une vénographie bilatérale a été réalisée entre le 25<sup>e</sup> et le 31<sup>e</sup> jour, ou plus tôt si des symptômes de thromboembolie veineuse survenaient. Les patients ont été suivis pendant trois mois. La prophylaxie par l'énoxaparine sodique pendant quatre semaines après l'intervention chirurgicale pour un cancer abdominal ou pelvien a réduit significativement l'incidence de thromboses confirmées par vénographie par rapport à la prophylaxie par l'énoxaparine sodique pendant une semaine. Les taux d'événements thromboemboliques veineux à la fin de la phase en double aveugle étaient de

12,0 % (n=20) parmi le groupe placebo et de 4,8 % (n=8) parmi le groupe énoxaparine sodique ; p=0,02. Cette différence persistait après trois mois [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Il n'y a pas eu de différences en termes de taux de saignement ou d'autres complications durant les périodes en double aveugle ou de suivi.

*Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë susceptible d'engendrer une réduction de la mobilité*

Dans une étude multicentrique menée en double aveugle, en groupes parallèles, l'énoxaparine sodique à une dose de 2.000 IU (20 mg) ou 4.000 IU (40 mg) une fois par jour SC a été comparée à un placebo pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde chez des patients médicaux 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 NYHA III ou IV), d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'insuffisance respiratoire chronique compliquée et d'infection aiguë ou de rhumatisme aigu si ces affections étaient associées à au moins un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse (âge ≥ 75 ans, cancer, antécédents de maladie thromboembolique veineuse, obésité, veines variqueuses, hormonothérapie et insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique). Un total de 1 102 patients ont été recrutés dans l'étude et 1 073 patients ont été traités. Les traitements ont été poursuivis pendant 6 à 14 jours (durée médiane de 7 jours). Administré à une dose de 4.000 IU (40 mg) une fois par jour SC, l'énoxaparine sodique a réduit significativement l'incidence d'événements thromboemboliques veineux par rapport au placebo. Les données d'efficacité sont reprises dans le tableau ci-dessous.

	<b>Énoxaparine sodique 2.000 IU (20 mg) une fois par jour SC n (%)</b>	<b>Énoxaparine sodique 4.000 IU (40 mg) une fois par jour SC n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Tous les patients traités pendant une affection médicale aiguë</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Nombre total de TEV (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Nombre total de TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximales (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = événements thromboemboliques veineux incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et le décès considéré comme étant d'origine thromboembolique * Valeur de p par rapport au placebo = 0,0002			

Environ 3 mois après l'inclusion, l'incidence d'événements thromboemboliques veineux restait significativement plus faible dans le groupe énoxaparine sodique à la dose de 4.000 IU (40 mg) par rapport au groupe placebo. La survenue d'hémorragies totales et majeures était respectivement de 8,6 % et 1,1 % pour le groupe placebo, de 11,7 % et 0,3 % pour le groupe énoxaparine sodique 2.000 IU (20 mg) et de 12,6 % et 1,7 % pour le groupe énoxaparine sodique 4.000 IU (40 mg).

*Traitement de la thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire*

Dans une étude multicentrique en groupes parallèles, 900 patients présentant une thrombose veineuse profonde aiguë d'un membre inférieur avec ou sans embolie pulmonaire ont été randomisés pour recevoir dans le cadre d'une hospitalisation un traitement par soit (i) de l'énoxaparine sodique à la dose de 150 IU/kg (1,5 mg/kg) SC une fois par jour, soit (ii) de l'énoxaparine sodique à la dose de 100 IU/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit (iii) un bolus IV d'héparine (5.000 IU) suivi d'une perfusion continue (administrée pour atteindre un TCA de 55 à 85 secondes). Un total de 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 Quick 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 l'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 en termes de réduction du risque de récurrence de maladie thromboembolique veineuse (TVP et/ou EP).

Les données d'efficacité sont reprises dans le tableau ci-dessous.

	<b>Énoxaparine sodique 150 IU/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour SC</b>	<b>Énoxaparine sodique 100 IU/kg (1 mg/kg) deux fois par jour SC n (%)</b>	<b>Héparine Traitement IV ajusté en fonction du TCA n (%)</b>
<b>Tous les patients avec ou sans EP</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Nombre total de TEV</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
TVP uniquement (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximales (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) *Les intervalles de confiance à 95 % pour les différences entre traitements pour le nombre total de TEV étaient : - énoxaparine sodique une fois par jour versus héparine (-3,0 à 3,5) - énoxaparine sodique toutes les 12 heures versus héparine (-4,2 à 1,7).			

Les taux d'hémorragies majeures étaient respectivement de 1,7 % dans le groupe énoxaparinesodique 150 IU/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, 1,3 % dans le groupe énoxaparine sodique 100 IU/kg (1 mg/kg) deux fois par jour groupe et 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 récurrence chez des patients atteints de cancer actif

Dans les études cliniques comprenant un nombre limité de patients, les taux d'ETEVEV 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'ETEVEV symptomatique et d'un cancer actif provenant du registre multinational RIETE de patients atteints d'ETEVEV 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 récurrence de ETEVEV 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**

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Autres HBPM n=925	Hazard ratio ajusté énoxaparine / autres HBPM [Intervalle de confiance 95%]
Récidive d'EDEV	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 EDEV	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 à grande échelle, 3 171 patients recrutés en 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 100 IU/kg (1 mg/kg) SC toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée IV 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 leur stabilisation clinique, une procédure 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 réduction de 19,8 à 16,6 % (réduction du risque relatif de 16,2 %) au jour 14. Cette réduction d'incidence du critère combiné s'est 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 en termes d'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 à grande échelle, 20 479 patients présentant un STEMI et éligibles pour un traitement fibrinolytique ont été randomisés pour recevoir soit de l'énoxaparine sodique sous la forme d'un bolus IV unique de 3.000 IU (30 mg) plus une dose SC de 100 IU/kg (1 mg/kg) suivie d'une injection SC de 100 IU/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée IV ajustée en fonction du TCA pendant 48 heures. Tous les patients ont également été traités par de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 30 jours. Le schéma d'administration de l'énoxaparine sodique a été ajusté chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et pour ceux âgés de 75 ans et plus. Les injections SC d'énoxaparine sodique ont été administrées jusqu'à la sortie de l'hôpital ou pendant un maximum de huit jours (selon la première occurrence).

4 716 patients ont subi une intervention coronaire percutanée associée à un traitement de soutien antithrombotique en aveugle pour le médicament expérimental. 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 SC avait été effectuée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet ou un bolus IV de 30 IU/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique si la dernière administration SC avait 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 d'évaluation principal, un critère composite associant décès toutes causes confondues ou récurrence d'infarctus du myocarde au cours des 30 premiers jours suivant la randomisation [9,9 % dans le groupe énoxaparine sodique, vs 12,0 % dans le groupe héparine non fractionnée], avec une réduction du risque relatif de 17 % ( $p < 0,001$ ).

Les bénéfices du traitement par l'énoxaparine sodique, démontrés pour plusieurs critères d'efficacité, sont apparus à 48 heures, où l'on a observé une réduction de 35 % du risque relatif de récurrence d'infarctus du myocarde comparativement au traitement par héparine non fractionnée ( $p < 0,001$ ).

L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère d'évaluation principal était homogène parmi les principaux sous-groupes, notamment âge, sexe, localisation de l'infarctus, antécédents de diabète, antécédents d'infarctus du myocarde, type d'agent fibrinolytique administré et délai écoulé jusqu'au traitement par le médicament expérimental.

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 %) ou ayant été traités médicalement (réduction du risque relatif de 15 %,  $p = 0,27$  pour l'interaction).

Le taux de survenue à 30 jours du critère d'évaluation composite associant décès, récurrence d'infarctus du myocarde ou hémorragie intracrânienne (une mesure du bénéfice clinique net) était significativement plus faible ( $p < 0,0001$ ) parmi le groupe énoxaparine sodique (10,1 %) comparativement au groupe héparine (12,2 %), ce qui correspondait à une réduction du risque relatif de 17 % en faveur du traitement par l'énoxaparine sodique.

L'incidence de saignements majeurs à 30 jours était significativement plus élevée ( $p < 0,0001$ ) parmi 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 %) que dans le groupe héparine (0,1

%), tandis que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était similaire dans les deux groupes (0,8 % avec l'énoxaparine sodique versus 0,7 % avec l'héparine).

L'effet bénéfique de l'énoxaparine sodique sur le critère d'évaluation principal observé durant les 30 premiers jours s'est maintenu au cours d'une période de suivi de 12 mois.

#### *Insuffisance hépatique*

Sur la base des données de la littérature, l'utilisation d'énoxaparine sodique à la dose de 4.000 IU (40 mg) chez des patients cirrhotiques (classe Child-Pugh B-C) s'est avérée sûre et efficace pour la prévention des thromboses de la veine porte. On notera que les études de la littérature peuvent avoir certaines limites. La prudence est de mise chez les patients insuffisants hépatiques car ces patients présentent un risque accru de saignement (voir rubrique 4.4) et aucune étude formelle de détermination de dose n'a été réalisée chez des patients cirrhotiques (classe Child-Pugh A, B ou C).

Ghemaxan est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site Internet de : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Caractéristiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique ont principalement été étudiés en termes d'évolution dans le temps de l'activité anti-Xa dans le plasma et également par l'activité anti-IIa, aux doses recommandées après 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 injection SC, basée sur l'activité anti-Xa, est proche de 100 %.

Différentes doses, formulations et schémas posologiques peuvent être utilisés.

Le niveau plasmatique maximal moyen d'activité anti-Xa est observé 3 à 5 heures après injection SC et atteint une activité anti-Xa d'environ 0,2, 0,4, 1,0 et 1,3 IU/ml après l'administration SC d'une dose unique de 2.000 IU, 4.000 IU, 100 IU/kg et 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg et 1,5 mg/kg) respectivement.

Un bolus IV de 3.000 IU (30 mg) immédiatement suivi d'une injection SC de 100 IU/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures a fourni un niveau d'activité anti-Xa maximum initial de 1,16 IU/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 administration SC de doses répétées de 4.000 IU (40 mg) une fois par jour et de 150 IU/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour chez des volontaires en bonne santé, l'état d'équilibre est atteint le 2<sup>e</sup> jour, avec un rapport d'exposition moyen environ 15 % plus élevé qu'après une dose unique. Après administration SC de doses répétées de 100 IU/kg (1 mg/kg) deux fois par jour régime, l'état d'équilibre est atteint entre le 3<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> 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 IU/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 des volontaires en bonne santé.

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique semble être linéaire dans l'intervalle de doses recommandé. La variabilité intra et inter-patients est faible. Suite à l'administration SC répétée, aucune accumulation ne se produit.

L'activité plasmatique anti-IIa après 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 IU/ml et 0,19 IU/ml après administration répétée de doses de 100 IU/kg (1 mg/kg) 2 fois/jour et de 150 IU/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 au niveau du foie par désulfatation et/ou dépolymérisation en composés de plus faible poids moléculaire ayant un pouvoir biologique réduit.

### Élimination

L'énoxaparine sodique est un médicament à faible clairance, avec une clairance plasmatique moyenne de l'activité anti-Xa de 0,74 l/h après une perfusion IV de 150 IU/kg (1,5 mg/kg) en 6 heures.

L'élimination est monophasique, avec une demi-vie d'environ 5 heures après une dose SC unique à environ 7 heures après administration répétée.

La clairance rénale des fragments actifs représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs de 40 % de la dose.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de 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, comme la fonction rénale décline avec l'âge, les patients âgés peuvent montrer une élimination réduite de l'énoxaparine sodique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude menée chez des patients atteints de cirrhose avancée et traités par l'énoxaparine sodique à la dose de 4.000 IU (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 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 administration SC de doses répétées de 4.000 IU (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 administration SC de doses répétées de 4.000 IU (40 mg) une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Hémodialyse*

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique est apparue similaire à celle observée parmi la population

témoin ; après une dose IV unique de 25 IU, 50 IU ou 100 IU/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était deux fois plus élevée que parmi la population témoin.

### *Poids*

Après l'administration répétée de doses SC de 150 IU/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<sup>2</sup>) comparée à celle des sujets témoins non obèses, tandis que le niveau d'activité anti-Xa plasmatique maximale 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 observé qu'après l'administration d'une dose SC unique de 4.000 IU (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 rubrique 4.4).

### Interactions pharmacocinétiques

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

En plus de l'effet anticoagulant de l'énoxaparine sodique, aucune preuve d'effets indésirables n'a été mise en évidence à la dose de 15 mg/kg/jour 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/jour 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 les souris, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité mutagène, et dans les tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains et le test d'aberration chromosomique *in vivo* sur moelle osseuse de rat, l'énoxaparine sodique n'a montré aucune activité clastogène.

Aucune preuve d'effet tératogène ou de fœtotoxicité n'a été mise en évidence lors des études conduites chez des ratte et des lapines gravides recevant des doses d'énoxaparine SC jusqu'à 30 mg/kg/jour. Il a été observé que l'énoxaparine sodique n'avait aucun effet sur la fertilité ou les performances de reproduction de 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 SC

Ne pas mélanger avec d'autres produits.

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

L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution de sérum physiologique (0,9 %) ou de dextrose à 5 % dans de l'eau (voir rubrique 4.2).

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Ce médicament est exclusivement à usage unique. Éliminer tout reste de produit non utilisé.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable dans une seringue préremplie de 0,5 ml ou 1 ml en verre de type I avec aiguille et protège-aiguille (en caoutchouc polyisoprène synthétique), fermée par un bouchon de piston en élastomère (caoutchouc chlorobutyle) et une tige de piston. La solution injectable est disponible sous deux présentations différentes :

#### 1. La seringue est équipée d'un protège-aiguille

Ghemaxan 2.000 IU (20 mg)/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies), multipacks contenant 12 (2 emballages de 6), 20 (2 emballages de 10), 24 (4 emballages de 6), 30 (3 emballages de 10), 50 (5 emballages de 10) et 90 (9 emballages de 10) seringues préremplies

Ghemaxan 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies), multipacks contenant 12 (2 emballages de 6), 20 (2 emballages de 10), 24 (4 emballages de 6), 30 (3 emballages de 10), 50 (5 emballages de 10) et 90 (9 emballages de 10) seringues préremplies

Ghemaxan 6.000 IU (60 mg)/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies graduées), multipacks contenant 12 (2 emballages de 6), 20 (2 emballages de 10), 24 (4 emballages de 6), 30 (3 emballages de 10), 50 (5 emballages de 10) et 90 (9 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 8.000 IU (80 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies graduées), multipacks contenant 12 (2 emballages de 6), 20 (2 emballages de 10), 24 (4 emballages de 6), 30 (3 emballages de 10), 50 (5 emballages de 10) et 90 (9 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 10.000 IU (100 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies graduées), multipacks contenant 12 (2 emballages de 6), 20 (2 emballages de 10), 24 (4 emballages de 6), 30 (3 emballages de 10), 50 (5 emballages de 10) et 90 (9 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 12.000 IU (120 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies graduées), multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) et 50 (5 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 15.000 IU (150 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2, 6 ou 10 seringues préremplies graduées), multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) et 50 (5 emballages de 10) seringues préremplies graduées

#### 2. La seringue n'est pas équipée d'un protège-aiguille

Ghemaxan 2.000 IU (20 mg)/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2 et 10 seringues préremplies)

Ghemaxan 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2 et 10 seringues préremplies) et multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) seringues préremplies

Ghemaxan 6.000 IU (60 mg)/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2 et 10 seringues préremplies)

seringues préremplies graduées) et multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 8.000 IU (80 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2 et 10 seringues préremplies graduées) et multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 10.000 IU (100 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 2 et 10 seringues préremplies graduées) et multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 12.000 IU (120 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 10 seringues préremplies graduées) et multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Ghemaxan 15.000 IU (150 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie (emballages de 10 seringues préremplies graduées) et multipacks contenant 30 (3 emballages de 10) seringues préremplies graduées

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La seringue préremplie est prête à l'emploi (voir rubrique 4.2).

Pour l'injection intraveineuse, le produit peut être dilué dans du sérum physiologique (0,9 %) ou dans une solution de dextrose à 5 % dans de l'eau.

Inspecter visuellement la solution avant utilisation. Ne pas l'utiliser en cas de changement d'aspect de la solution.

La seringue préremplie de Ghemaxan est exclusivement destinée à l'administration d'une dose unique ; éliminer tout reste de médicament non utilisé.

Les seringues préremplies sont fournies avec ou sans un protège-aiguille. Les instructions d'utilisation sont présentées dans la notice.

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

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION : SERINGUE PRÉREMPLIE

### Comment vous administrer vous-même une injection de Ghemaxan

Si vous êtes capable de vous administrer vous-même Ghemaxan, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment procéder. N'essayez pas de vous administrer vous-même une injection si vous n'avez pas été formé à le faire. En cas de doute sur la conduite à tenir, interrogez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

### Avant de vous injecter vous-même Ghemaxan

- Vérifiez la date de péremption du médicament. Ne l'utilisez pas si cette date est dépassée.
- Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée et que la solution contenant le médicament est limpide. Si elle ne l'est pas, utilisez une autre seringue.
- N'utilisez pas ce médicament si vous constatez une modification de l'aspect du produit.
- Veillez à connaître la dose à injecter.
- Examinez votre abdomen pour voir si la dernière injection a provoqué une rougeur, un changement de couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si le site est encore douloureux ; dans ce cas, contactez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Décidez où vous allez vous injecter le médicament. Changez à chaque fois de site d'injection, alternativement du côté droit et du côté gauche de l'abdomen. Ghemaxan doit être injecté juste sous la peau de l'abdomen, mais pas trop près du nombril ou d'une éventuelle cicatrice (à une distance d'au moins 5 cm)

La seringue préremplie est exclusivement à usage unique, elle ne peut être utilisée qu'une seule fois.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- seringue équipée d'un protège-aiguille.
- seringue non équipée d'un protège-aiguille.

**Instructions pour vous injecter vous-même Ghemaxan :**

Vous devez vous allonger et vous administrer Ghemaxan par injection sous-cutanée profonde.

L'administration doit se faire alternativement dans la paroi abdominale antérolatérale et postérolatérale, du côté droit et du côté gauche. L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index ; le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Pour minimiser le risque d'hématome, ne pas frotter le site d'injection après la fin de l'injection.

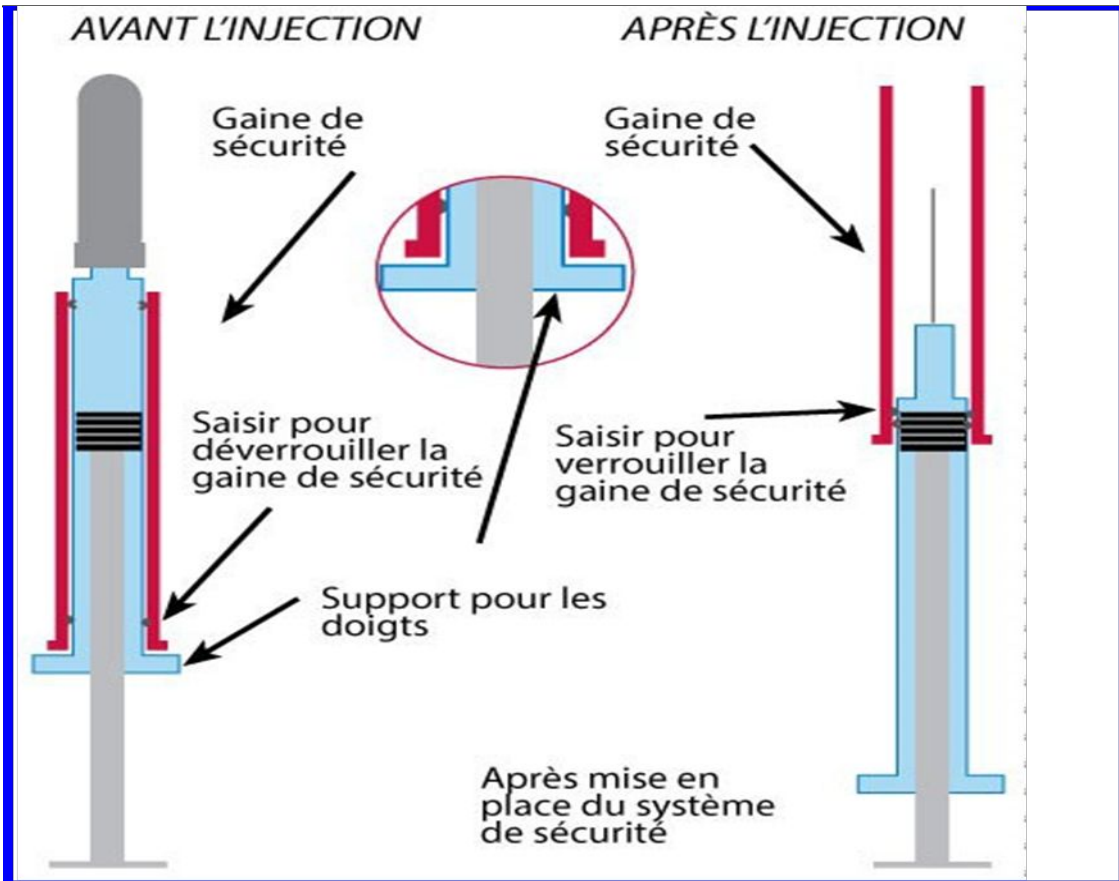
Ghemaxan seringue préremplie et seringue préremplie graduée est exclusivement à usage unique, ne peut être utilisé qu'une seule fois. Les seringues peuvent être équipées d'un protège-aiguille; les instructions d'utilisation des seringues équipées de ce système sont disponibles ci-dessous.

La gaine de sécurité est dotée d'un dispositif de blocage qui permet de verrouiller et de déverrouiller le système.

Sortir la seringue préremplie de l'emballage thermoformé en le décollant au niveau de la flèche comme indiqué sur l'emballage. Ne pas la sortir en tirant sur le piston car cela risquerait d'endommager la seringue.

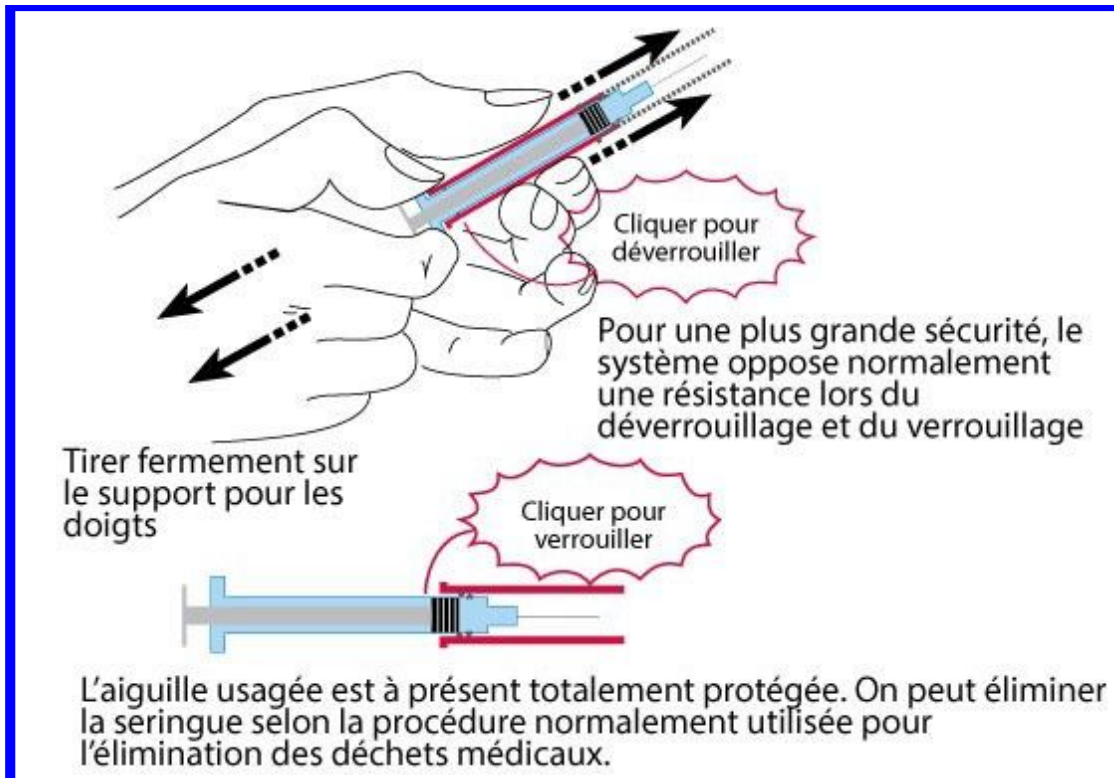
**INSTRUCTIONS D'UTILISATION : DISPOSITIF DE SÉCURITÉ**

*Cette plaquette contient une seringue préremplie de Ghemaxan dotée d'un protège-aiguille*



**Mise en place du système de sécurité sur la seringue de Ghemaxan après l'injection**

**Maintenir fermement le corps de la seringue d'une main. De l'autre main, maintenir les ailettes situées à la base de la seringue et tirer jusqu'à entendre un déclic. L'aiguille usagée est à présent totalement protégée**



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

Chemi S.p.A  
Via dei Laboratori, 54  
20092 Cinisello Balsamo (MI)  
Italie

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

Ghemaxan 2.000 IU (20 mg)/0,2 ml : BE528586  
Ghemaxan 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml : BE528595  
Ghemaxan 6.000 IU (60 mg)/0,6 ml : BE528604  
Ghemaxan 8.000 IU (80 mg)/0,8 ml : BE528613  
Ghemaxan 10.000 IU (100 mg)/1 ml : BE528560  
Ghemaxan 12.000 IU (120 mg)/0,8 ml : BE528622  
Ghemaxan 15.000 IU (150 mg)/1 ml : BE528577

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

Date de première autorisation : 17/04/2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 08/2025