

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie de 0,4 ml contient 4000 UI anti-Xa correspondant à 40 mg d'énoxaparine sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Ses indications sont les suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé;
- traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :
 - une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,
 - une insuffisance respiratoire aiguë,
 - ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux,
- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ 4 heures).

4.2. Posologie et mode d'administration

VOIE SOUS -CUTANEE (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml de solution injectable correspond environ à 10 000 UI anti-Xa d'énoxaparine.

Technique de l'injection sous-cutanée

La seringue préremplie est prête pour une utilisation immédiate; ne pas purger la seringue avant injection.

L'injection sous-cutanée de l'énoxaparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Recommandation générale

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (voir rubrique 4.4).

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection pré-opératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (voir rubrique 4.4).

- **Fréquence d'administration :**

1 injection par jour.

- **Dose administrée :**

Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

- **Situation à risque thrombogène modéré**

Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2 000 UI anti-Xa (0,2 ml).

Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

- **Situations à risque thrombogène élevé**

- **Chirurgie de la hanche et du genou**

La posologie est de 4 000 UI anti-Xa (0,4 ml) à raison d'une injection quotidienne.

Le schéma thérapeutique étudié comporte soit une première injection de 4 000 UI anti-Xa (dose totale) effectuée 12 heures avant l'intervention, soit une première injection de 2000 UI anti-Xa (moitié de dose) 2 heures avant l'intervention.

- **Autres situations**

Lorsque le risque thrombo-embolique lié au type chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de la maladie thrombo-embolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).

- **Durée de traitement :**

Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient:

- en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (voir rubrique 4.4).
- l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche par une injection d'énoxaparine à la dose de 4000 UI anti-Xa/jour durant 4 à 5 semaines après l'intervention a été établi;
- si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux;

Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique en milieu médical

- **Dose administrée**

La posologie est de 40 mg soit 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.

- **Durée du traitement**

Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboemboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

INJECTION PAR VOIE INTRAVASCULAIRE (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 100 UI anti-Xa/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour des séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle.

La dose maximale recommandée est de 100 UI anti-Xa/kg.

Chez les patients hémodialysés à haut risque hémorragique (en particulier dialyses pré ou post-opératoires) ou présentant un syndrome hémorragique en évolution, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose de 50 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire double) ou de 75 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire simple).

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à l'énoxaparine, à l'héparine ou à ses dérivés incluant les autres HBPM;
- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (voir rubrique 4.4);
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine - voir rubrique 4.4);
- lésion organique susceptible de saigner;
- saignement évolutif cliniquement significatif.

Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft, voir rubrique 4.4);
- dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

De plus, ce médicament à doses préventives est GENELEMENT DECONSEILLE, **chez le sujet âgé de plus de 65 ans**, en association avec (voir rubrique 4.5) :

1. **l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires,**
2. **les AINS (voie générale),**
3. **le dextran 40 (voie parentérale).**

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre HBPM ou par celui d'un autre polysaccharide de synthèse, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

Mises en garde spéciales

Risque hémorragique

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de poids inférieur à 40 Kg,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs),
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut-être utile dans certains cas (voir Précautions d'emploi/Surveillance biologique).

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :

- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,

- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (voir Précautions d'emploi).

Utilisation chez l'enfant

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques

L'utilisation de l'énoxaparine en prophylaxie des accidents thrombo-emboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été spécifiquement étudiée.

Cependant, des cas isolés de thrombose de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques ont été rapportés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine en prévention des accidents thrombo-emboliques.

Femmes enceintes

Dans une étude clinique menée chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques et recevant 100 UI anti-Xa/kg deux fois par jour d'énoxaparine pour réduire le risque d'accident thromboembolique, deux femmes sur huit ont développé une thrombose ayant entraîné une obstruction de la valve ayant entraîné la mort maternelle et fœtale. De plus, des cas isolés de thrombose de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques chez des femmes enceintes recevant de l'énoxaparine en prévention des accidents thromboemboliques ont été rapportés après commercialisation. Le risque d'accidents thromboemboliques pourrait donc être plus élevé chez ces patientes.

Prophylaxie médicale

Dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque thromboembolique veineux suivants :

- âge > 75 ans,
- cancer,
- antécédents thromboemboliques veineux,
- obésité,
- traitement hormonal,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance respiratoire chronique.

En prophylaxie médicale, l'expérience disponible chez les patients âgés de plus de 80 ans dont le poids est inférieur à 40 kg est très limitée.

Précautions d'emploi

Hémorragie

Comme avec tous les anticoagulants, des saignements peuvent se produire (voir rubrique 4.8). En cas de saignement, l'origine de cette hémorragie devra être recherchée, et un traitement approprié devra être mis en place.

Fonction rénale

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient:

Chez l'homme, $Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / (0,814 \times \text{créatininémie})$ avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en $\mu\text{mol/l}$.

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lorsque la créatine est exprimée en mg/l, multiplier par un facteur 8,8.

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (voir rubrique 4.3).

Patients obèses

Les patients obèses présentent un sur-risque thromboembolique. La sécurité et l'efficacité des doses prophylactiques chez ces patients (avec IMC > 30 kg/m²) n'a pas été totalement démontrée, et il n'existe pas de consensus sur une adaptation de la posologie. Un suivi attentif des signes et symptômes thromboemboliques doit être réalisé chez ces patients.

Surveillance biologique

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (ou TIH de type II).

- Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (voir aussi rubrique 4.8). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :
 - **Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**
Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :
 - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
 - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
 - puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
 - **En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**
Une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :
 - ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %,
 - atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0.1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :

- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
 - une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.
- Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 150.000/mm³ (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^{ème} jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent, et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :
 - 1- un contrôle immédiat de la numération,
 - 2- la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.

Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire in vitro et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire in vitro ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.

3- la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH. Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe

d'antithrombotiques: danaparoi'de sodique ou lepirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.

Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

Relais de l'héparine par les AVK.

- Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
- En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa.

- La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 ml/min à 60 ml/min): en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (voir rubrique 4.3),
- un poids extrême (maigre ou cachexie, obésité),
- une hémorragie inexplicée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est le cas échéant recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire :

- environ 4 heures après la 3^{ème} administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour. La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (\pm écart-type) à la 4^{ème} heure après la 7^{ème} administration pour l'énoxaparine, délivrée à la dose **de 100 UI anti-Xa/kg/injection** 2 fois par 24 h, a été de **1,20 \pm 0,17 UI anti-Xa/ml**.

Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM.

- Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doit jamais être effectuée lors d'un traitement curatif par HBPM.
- Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale. Le risque d'hématome intra-rachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter, qu'avec la rachianesthésie. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux, ou chez les patients ayant subi une chirurgie du rachis ou présentant une déformation de la colonne vertébrale (spondylarthrite ankylosante, etc).
- Il est préférable de mettre en place ou de retirer le cathéter quand l'activité anticoagulante de l'énoxaparine est faible. Cependant le délai exact pour atteindre cette activité minimum suffisante n'est pas connu pour chaque patient.

- Si un traitement pré-opératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale rachidienne ou d'une ponction lombaire a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection pré-opératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 h entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une activité anti-Xa étant néanmoins encore détectable après ce délai de 12 heures, la survenue d'un hématome intrarachidien est toujours possible. Chez les patients ayant une clairance à la créatinine < 30 ml/minute, il faut envisager de respecter un délai d'au moins 24 heures entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne.
Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intra-rachidien. Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.
Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).

Situations à risque

- La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
 - insuffisance hépatique,
 - antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
 - maladies vasculaires de la choroïdée,
 - en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
 - la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible,
 - utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (voir rubrique 4.5).

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

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

- **Chez le sujet âgé (> 65 ans)**

Associations déconseillées

- + **Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).

Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).

- + **A.I.N.S (voie générale)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

- + **Dextran 40 (voie parentérale)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- + **Anticoagulants oraux**

Potentialisation de l'action anticoagulante.

Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

- + **Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires; AINS): abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes dans les**

indications cardiologiques et neurologiques, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban

Augmentation du risque hémorragique.

- **Chez le sujet de moins de 65 ans**

Associations à prendre en compte

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires (abciximab, AINS, acide acétylsalicylique quelle que soit la dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'énoxaparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Traitement préventif au 1^{er} trimestre

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'énoxaparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le premier trimestre de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine à dose préventive pendant le premier trimestre de la grossesse.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Traitement préventif au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

En clinique, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions.

En conséquence, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours des 2^o et 3^o trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Allaitement

La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, le traitement par énoxaparine n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-marketing sont détaillés ci-après.

Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : 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 ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La fréquence des effets indésirables rapportés au cours de l'expérience post-marketing est définie comme « fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».

Effets indésirables observés dans les études cliniques

Plus de 15 000 patients traités par énoxaparine ont été évalués dans les études cliniques.

Le nombre de patients, l'indication et la posologie sont détaillées dans le tableau ci-après :

	Prophylaxie de la MTEV en chirurgie	Prophylaxie des TVP en cas d'affection médicale aiguë	Traitement des TVP +/- EP	Traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans onde Q	Traitement de l'IDM ST+
Nombre de patients traités par énoxaparine	1776	1169	559	1578	10176
Posologie de l'énoxaparine	40 mg SC 1/jour	40 mg SC 1/jour	1 mg/kg SC Toutes les 12/heures Ou 1,5 mg/kg SC 1/jour	1 mg/kg SC Toutes les 12/heures	30 mg IV bolus Suivi de 1 mg/kg SC Toutes les 12/heures

Hémorragies

Dans les études cliniques, les hémorragies étaient l'effet le plus souvent observé. Ces effets incluaient des hémorragies majeures, observées chez 4,2% des patients (patients chirurgicaux), dont certaines ont été fatales.

Les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures dans les cas suivants :

- Hémorragies avec conséquence clinique significative,
- Hémorragies accompagnées d'une diminution de l'hémoglobine $\geq 2\text{g/dL}$ ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires,
- Les hémorragies rétro péritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures.

Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risque associés tels que :

- lésions organiques susceptibles de saigner,
- procédures invasives ou utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir rubriques 4.4 et 4.5).

MedDRA system class organ	Prévention TVP chirurgie	Prévention TVP médical	Curatif TVP / EP	UA / NSTEMI	STEMI
Affections vasculaires	Très fréquent : hémorragie* Rare : hémorragie rétro péritonéale	Fréquent : hémorragie*	Très fréquent : hémorragie* Peu fréquent : hémorragie rétro péritonéale, hémorragie intracrânienne	Fréquent : hémorragie* Rare : hémorragie rétro péritonéale	Fréquent : hémorragie* Peu fréquent : hémorragie rétro péritonéale, hémorragie intracrânienne

*tel que : hématome, ecchymose (en dehors du site injection), hématome au niveau de la plaie opératoire, hématurie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale

Thrombopénie et thrombocytose

MedDRA system class organ	Prévention TVP chirurgie	Prévention TVP médical	Curatif TVP / EP	UA / NSTEMI	STEMI
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : thrombocytose* Fréquent : thrombopénie	Peu fréquent : thrombopénie	Très fréquent : thrombocytose* Fréquent : thrombopénie	Peu fréquent : thrombopénie	Fréquent : thrombocytose*, thrombopénie Très rare : thrombopénie immuno-allergique

*Numération plaquettaire > 400 G/L

Autres effets indésirables observés dans les études cliniques

Ces réactions sont présentées ci-dessous, quelle que soit l'indication, par système classe organe, classées par fréquence et par ordre décroissant de gravité.

MedDRA system class organ	Effets indésirables (toutes indications confondues)
Affections du système immunitaire	Fréquent : réactions allergiques (susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du traitement) Rare : réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes
Affections hépatobiliaires	Très fréquent : augmentation des enzymes hépatiques (principalement transaminases > 3 fois la limite normale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : urticaire, prurit, érythème Peu fréquent : dermatite bulleuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : hématome au site d'injection*, douleur au site d'injection, autres réactions au site d'injection (telles que : œdème, hémorragie, allergie, inflammation, nodule, autres réactions) Peu fréquent : nécrose cutanée au site d'injection qui peut être précédée d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux, la suspension du traitement doit être immédiate. Irritation locale
Investigations	Rare : hyperkaliémie

*majoré par le non-respect de la technique d'injection ou d'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat.

Effets indésirables rapportés au cours de l'expérience post-marketing

Les effets indésirables décrits ci-après ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Lovenox. Ces effets provenant des déclarations spontanées, leur fréquence est « indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques cutanées ou générales (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, incluant des chocs) susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.

Affections du système nerveux

Céphalées.

Affections vasculaires

Manifestations hémorragiques qui surviennent essentiellement en présence :

- de facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (voir rubrique Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids.
- de non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

De rares cas d'hématomes intra-rachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale. Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de 2 types :

- les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm³), précoces (avant le 5^{ème} jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
 - rarement, des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (thrombopénies induites par héparine). Leur prévalence est encore mal évaluée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.

Anémie hémorragique.

Hyperéosinophilie, isolée ou associée à des effets cutanés, réversible à l'arrêt du traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Vascularite due à une hypersensibilité cutanée.

Nécrose cutanée, le plus souvent observée au point d'injection des héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.

Alopécie.

Affections hépatobiliaires

Atteinte du foie hépatocellulaire ou cholestatique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Ostéoporose lors d'un traitement prolongé.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.

En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :

- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).

La dose de protamine utile est fonction :

- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire), si l'énoxaparine sodique a été administrée dans les 8 dernières heures,
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine

- une perfusion de 50 UAH de protamine pour 100 UI anti-Xa d'énoxaparine sodique pourra être administrée si l'administration d'énoxaparine sodique a eu lieu plus de 8 heures auparavant, ou si une seconde dose de protamine semble nécessaire,
- si l'injection d'énoxaparine sodique a eu lieu plus de 12 heures auparavant, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

Ces recommandations concernent des patients à fonction rénale normale lors de doses répétées.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.

En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, *a priori*, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTI-THROMBOTIQUES, code ATC : B01AB05

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées.

Elle est notamment caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa (ou activité antithrombinique).

Pour l'énoxaparine, le rapport entre ces deux activités est de 3,6.

Comme pour l'héparine standard, l'activité anti-Xa/anti-IIa résulte de l'action de l'énoxaparine sur l'antithrombine.

Aux doses prophylactiques, l'énoxaparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,5 à 2,2 fois le temps du témoin.

Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez des patients alités pour une affection médicale aiguë

Une étude randomisée (MEDENOX) en double insu comparant l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml) et 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) à un placebo administrés une fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 6 à 14 jours dans la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse a été réalisée chez 1102 patients, à risque thrombo-embolique veineux considéré comme modéré, alités pour une affection médicale aiguë depuis moins de 3 jours. Ces patients âgés de plus de 40 ans présentaient une insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV), une insuffisance respiratoire aiguë révélant ou compliquant une insuffisance respiratoire chronique, une maladie infectieuse ou rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux (âge > 75 ans, cancer, antécédents thrombo-emboliques veineux, obésité, varices veineuses, thérapie hormonale, insuffisance cardiaque ou respiratoire chroniques).

Les patients médicaux à haut risque de complication thrombo-embolique veineuse (infarctus du myocarde à la phase aiguë, pathologie cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant comme une arythmie ou une pathologie valvulaire, patients intubés ou ayant fait un accident vasculaire cérébral dans les 3 mois) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux évalués au 10ème jour (± 4) et définis par la survenue :

- d'une thrombose veineuse profonde (TVP) documentée par phlébographie systématique (83,4 % des patients évaluables) ou par échographie Doppler (16,6 % des patients évaluables) en cas de TVP symptomatique,
- d'une embolie pulmonaire symptomatique non fatale confirmée par angiographie pulmonaire ou scanner spiralé,
- ou d'une embolie pulmonaire fatale.

Une réduction significative de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux a été observée chez les 866 patients évaluable au 10^{ème} jour (± 4), 16/291 (5,5 %) dans le groupe LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg /0,4 ml) versus 43/288 (14,9 %) dans le groupe placebo ($p=0,0002$). Cet effet est principalement dû à la réduction significative de l'incidence des TVP totales (proximales et distales) 16/291 (5,5 %) dans le groupe Lovenox 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) versus 41/288 (14,2 %) dans le groupe placebo ($p = 0,0004$). Les TVP étaient majoritairement des TVP asymptomatiques (seulement 6 TVP symptomatiques sont survenues). Le bénéfice observé s'est maintenu à 3 mois.

Une reprise de déambulation autonome (> 10 mètres) pendant la période de traitement par LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml), a été observée chez 59 % des patients. Sur le plan de la sécurité, les hématomes ou ecchymoses de plus de 5 cm au point d'injection ont été significativement plus fréquents dans le groupe LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml/j (40 mg/j) par rapport au placebo.

Cette étude n'a pas montré de différence significative en terme d'efficacité entre le LOVENOX 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg /0,2 ml) et le placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa et anti-IIa plasmatiques aux doses recommandées (méthodes amidolytiques validées) après administration sous-cutanée unique et répétée et après administration intraveineuse unique.

Biodisponibilité

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100%; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure.

Elle est exprimée en UI anti-Xa et est de 0.18 ± 0.04 (après 2000 UI anti-Xa), 0.43 ± 0.11 (après 4000 U I anti-Xa) - traitement prophylactique et de 1.01 ± 0.14 (après 10 000 UI anti-Xa) - traitement curatif.

La pharmacocinétique de l'énoxaparine semble être linéaire dans l'intervalle de dose recommandé. La variabilité intra-patient et inter-patient est faible. Après des administrations sous-cutanées répétées d'une dose de 4000 UI anti-Xa une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint au 2^{ème} jour avec une activité de l'énoxaparine moyenne supérieure d'environ 15% à celle obtenue après une dose unique. Les taux d'activité de l'énoxaparine à l'état d'équilibre sont bien prédits par la pharmacocinétique après administration unique. Après administration sous-cutanée répétée d'une dose de 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour avec une exposition moyenne supérieure d'environ 65% à celle d'une administration unique et avec des valeurs maximales et minimales d'activité anti-Xa d'environ 1,2 et 0,52 UI anti-Xa/ml respectivement. Sur la base de la pharmacocinétique de l'énoxaparine, cette différence à l'état d'équilibre est attendue et se situe dans la zone thérapeutique.

Après administration sous-cutanée l'activité anti-IIa plasmatique est environ 10 fois plus faible que l'activité anti-Xa. L'activité anti-IIa maximale moyenne est observée environ 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI anti-IIa/ml après administration répétée d'une dose de 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour.

Distribution

Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine est d'environ 5 litres et est proche du volume sanguin.

Métabolisme

Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Élimination

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie apparente d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées.

L'élimination de l'énoxaparine apparaît monophasique avec une demi-vie d'environ 4 heures après administration unique et jusqu'à environ 7 heures après administration répétée par voie SC.

Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

L'élimination de l'énoxaparine et de ses métabolites s'effectue par voie rénale (mécanisme non saturable) et par voie biliaire.

La clairance rénale en forme de fragments possédant une activité anti-Xa représente environ 10 % de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des produits actifs et inactifs 40 % de la dose.

Populations à risque

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est à dire faiblement altérée.

Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (voir rubrique 4.4).

Hémodialyse

L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont *en principe*, pas modifiés, sauf en cas de surdosage où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude long-terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'énoxaparine.

L'énoxaparine n'était pas mutagène lors des tests *in vitro*, incluant le test d'Ames, le test de mutation ponctuelle au locus TK sur cellules L5178Y (lymphome de souris) et test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, et lors du test *in vivo* d'aberrations chromosomiques de la moelle osseuse chez le rat.

L'énoxaparine administrée par voie sous-cutané à des doses inférieures à 20 mg/kg/jour, n'a montré aucun effet sur la fertilité ou la reproduction chez les rats mâles et femelles.

Les études de tératogénicité ont été menées chez des rates et lapines gravides à des doses d'énoxaparine inférieures à 30 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée.

Il n'a pas été démontré un effet tératogène ou fœtotoxique due à l'énoxaparine.

Outre les effets anticoagulants de l'énoxaparine, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence lors d'études de toxicité suivantes :

- 15 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines chez le rat et le chien
- 10 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines chez le rat et le singe.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) - boîte de 2, 6, 10 ou 20.
- 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité ERIS™ - boîte de 2, 6 ou 20.

- 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité PREVENTISTM – boîte de 2.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les seringues pré-remplies de Lovenox peuvent être, selon les présentations, dotées ou non d'un système de sécurité.

Mode d'emploi des seringues sécurisées/technique de l'injection sous cutanée :

Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité ERISTM ou PREVENTISTM

Lovenox est une solution injectable en seringue pré-remplie équipée d'un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection. Les instructions pour son utilisation sont présentées ci-dessous ainsi que dans la notice.

Information spécifique pour les seringues non dotées d'un système de sécurité

Lovenox est une solution injectable en seringue pré-remplie. Les instructions pour son utilisation sont présentées ci-dessous ainsi que dans la notice.

Information commune à toutes les présentations

Une utilisation appropriée des seringues est nécessaire pour réduire le risque de douleur et d'apparition d'ecchymoses au niveau du site d'injection. Veiller à respecter les instructions d'utilisation.

Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité ERISTM ou PREVENTISTM

Afin d'éviter les piqûres accidentelles après injection, les seringues pré-remplies sont équipées d'un système de sécurité automatique.

Information commune à toutes les présentations

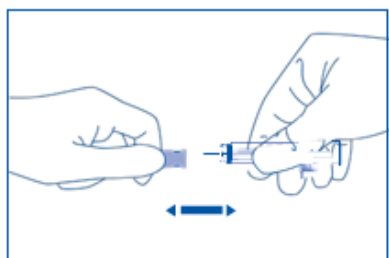
- Préparation du site d'injection :

Avant de procéder à l'injection, lavez-vous les mains et séchez-les. Nettoyer (sans frotter) avec un tampon imbibé d'alcool la zone choisie pour réaliser l'injection.

Choisissez une zone différente de l'abdomen pour chaque injection.

- Retirer le bouchon de protection de l'aiguille.

L'apparition d'une goutte à l'extrémité de l'aiguille est possible. Dans ce cas, éliminer la goutte avant injection en tapotant sur le corps de la seringue (aiguille vers le bas).



- Procéder à l'injection :

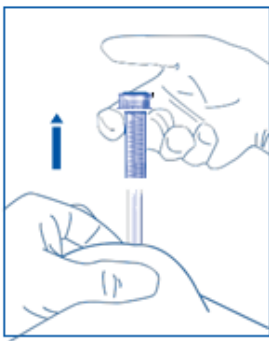
La seringue pré-remplie est prête pour une utilisation immédiate; ne pas purger la seringue avant injection. L'injection doit être réalisée, de préférence sur un patient allongé, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, tantôt à droite, tantôt à gauche. L'aiguille doit être introduite **perpendiculairement** et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. **Le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection.**



Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité ERISTM

- Le système de sécurité s'active dans la continuité du geste **lorsque le piston arrive en butée**, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient. Il est nécessaire d'appuyer à fond sur le piston pour déclencher le système de sécurité.

Remarque: Le système de sécurité ne peut être activé que lorsque la seringue est entièrement vide.



Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité PREVENTISM

- Retirer la seringue du site d'injection sans lâcher le piston.



Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité PREVENTISM™

- Maintenir l'aiguille à l'écart de vous et de toute autre personne. Poussez fermement le piston pour activer le système de sécurité. Un « clic » confirmera l'activation du système de sécurité. L'aiguille est alors automatiquement recouverte par le manchon de protection.

Remarque: Le système de sécurité ne peut être activé que lorsque la seringue est entièrement vide.



Information commune à toutes les présentations

- Jeter immédiatement la seringue dans le container prévu à cet effet.



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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

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

- 34009 329 486 4 2: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) - boîte de 2.
- 34009 334 352 2 6: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) - boîte de 6.
- 34009 556 141 8 0: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) - boîte de 10.
- 34009 348 564 7 1: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) - boîte de 20.
- 34009 364 686 6 5: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité ERIS™ - boîte de 2.
- 34009 364 687 2 6: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité ERIS™ - boîte de 6.
- 34009 364 695 5 6: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité ERIS™ - boîte de 20.
- 34009 300 142 3 3: 0,4 ml de solution injectable en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité PREVENTIS™ - boîte de 2.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Etui carton.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie

Enoxaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

4000 UI anti-Xa/0,4 ml correspondant à 40 mg d'énoxaparine sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire: sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,4 ml.

Boîte de 2, 6, 10 ou 20.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous cutanée.

Voie intravasculaire en hémodialyse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas injecter par voie intramusculaire.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

FRANCE

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

FRANCE

Fabricant

Sans objet.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Seringue préremplie.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie

Enoxaparine sodique

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous cutanée

Voie intravasculaire en hémodialyse.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

4000 UI anti-Xa/0,4 ml

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie
Enoxaparine sodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ?
3. Comment utiliser LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

ANTI-THROMBOTIQUES

Indications thérapeutiques

Ce médicament est un anticoagulant de la famille des héparines dites de «bas poids moléculaire». Il prévient la formation d'une thrombose (*caillot dans une veine ou une artère*) et évite la récurrence.

Une héparine de bas poids moléculaire peut être prescrite :

- en traitement préventif, pour éviter une thrombose,
- en traitement curatif, dans le cas d'une thrombose déjà existante.

Ce médicament est utilisé dans certains cas en chirurgie ou en médecine, s'il existe un risque de phlébite (*caillot dans une veine*).

Il est également utilisé pour la prévention de la coagulation dans les circuits de dialyse (*en cas d'insuffisance rénale*).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie dans les cas suivants :

L'UTILISATION de ce médicament est	CONTRE -INDIQUEE	DECONSEILLEE
	<ul style="list-style-type: none">• en cas d'allergie connue à ce médicament, à l'héparine ou à ses dérivés incluant les autres héparines de bas poids moléculaires• si vous avez déjà eu dans le passé un épisode grave de baisse des plaquettes due à l'héparine (<i>les plaquettes sont des éléments du sang importants pour la coagulation sanguine</i>)• si vous avez une maladie connue de la coagulation• en cas de lésion (interne ou externe) risquant de saigner• en cas de saignement excessif	<ul style="list-style-type: none">• en cas d'insuffisance rénale sévère• dans les 24 premières heures après une hémorragie cérébrale• chez le sujet âgé (de plus de 65 ans), en cas de traitement concomitant par l'aspirine (aux doses utilisées pour la douleur et la fièvre), par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par le dextran

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie:

Mises en garde spéciales

Pour éviter la survenue de saignement, il est impératif de ne pas dépasser la dose et la durée de traitement que votre médecin vous a indiquées (voir Précautions d'emploi).

Ce traitement nécessite des prises de sang répétées pour un contrôle régulier du nombre de vos plaquettes (en général deux fois par semaine).

En effet, très rarement, il peut survenir au cours du traitement par héparine une baisse importante du nombre de plaquettes. Ceci impose un arrêt de l'héparine et une surveillance accrue car des complications graves peuvent survenir, notamment des thromboses de manière paradoxale.

Prévention des thromboses des veines chez les patients alités pour une affection médicale aiguë:

Dans le cas d'une infection aiguë ou d'une maladie rhumatologique aiguë, le traitement n'est justifié que si l'un des critères suivants est présent: âge >75 ans, tumeur, antécédents de maladie veineuse, obésité, un traitement par les hormones, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique.

Ce médicament n'est habituellement pas recommandé chez l'enfant.

L'utilisation de ce médicament dans la prévention des accidents thrombo-emboliques n'est pas recommandée chez les patients, notamment les femmes enceintes, porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE. Les modalités d'injection doivent être très précisément respectées.

Précautions d'emploi

Comme avec tous les anticoagulants, des saignements peuvent se produire. En cas de saignements, l'origine de cette hémorragie devra être recherchée, et un traitement approprié devra être mis en place.

Dans certains cas, notamment lors d'un traitement curatif, il peut exister un risque de saignement :

- pour les patients âgés,
- en cas de poids inférieur à 40 kg,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée habituelle de 10 jours,
- en cas d'association à certains médicaments (voir Prise ou utilisation d'autres médicaments),
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (voir Prise ou utilisation d'autres médicaments).

Ces situations peuvent nécessiter une surveillance particulière: examens médicaux et prises de sang éventuelles.

Une anesthésie péridurale, une rachianesthésie ou une ponction lombaire n'est pas contre-indiquée en cas de traitement préventif par ce médicament. Cependant, certaines précautions devront être respectées: délai entre l'injection et l'anesthésie, surveillance particulière. Malgré ces précautions, la survenue d'un hématome au niveau de la colonne vertébrale est toujours possible.

Si vous avez ou si vous avez eu une maladie hépatique ou rénale, un ulcère ou une autre lésion susceptible de saigner, prévenez votre médecin.

Interactions avec d'autres médicaments

Utilisation d'autres médicaments:

En raison de la survenue possible de saignement, prévenez systématiquement votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- de l'aspirine,
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- des anti-agrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban),
- du dextran (*médicament utilisé en réanimation*),
- des anticoagulants oraux (anti-vitamines K).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin pourra adapter les modalités de votre traitement en conséquence.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant le premier trimestre de la grossesse. Au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, ce médicament ne sera utilisé que si votre médecin l'estime nécessaire.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Ce traitement n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

La dose et la durée du traitement sont déterminées par votre médecin en fonction de votre poids et en fonction de l'indication.

En prévention chirurgicale

- chirurgie à risque modéré: la posologie est de une injection quotidienne de 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml).
- chirurgie à risque élevé: chirurgie de la hanche et du genou. La posologie est de une injection quotidienne de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml).

En prévention médicale

La posologie est de une injection quotidienne de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml).

Hémodialyse

Une dose de 100 UI anti-Xa/kg sera administrée.

1 ml de solution injectable correspond environ à 10 000 UI anti-Xa d'énoxaparine.

Si ce médicament doit être remplacé par un anticoagulant pris par voie orale, les injections ne seront arrêtées qu'après quelques jours pendant lesquels vous prendrez les 2 traitements en même temps. Il s'agit du temps nécessaire pour que le second traitement soit actif et que les examens sanguins de la coagulation soient au niveau souhaité par votre médecin.

Mode et voie d'administration

VOIE SOUS CUTANEE (en dehors de l'indication dans les circuits de dialyse).

Ne pas injecter par voie intramusculaire.

Mode d'administration

- En prévention: 1 injection par jour
- Hémodialyse: injection directe dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Durée du traitement

- En chirurgie générale, la durée du traitement n'excède en général pas 10 jours, sauf quand il est prescrit après certaines opérations de la hanche.
- En cas d'affection médicale aiguë, la durée de traitement est de 6 à 14 jours. Aucune donnée justifiant un traitement prolongé au-delà de 14 jours n'est actuellement disponible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez utilisé plus de LOVENOX 4 000 UI Anti -Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie que vous n'auriez dû:

Prévenir rapidement un médecin, en raison d'un risque de saignement.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, Lovenox peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

- Saignements pouvant être graves, visibles ou non (tels que sang dans les urines, saignement de nez, saignements au niveau de l'estomac ou de l'intestin, saignement dans le cerveau, saignement en arrière du péritoine [membrane qui tapisse la paroi gastrique, qui recouvre le foie, l'estomac, la rate, la vésicule biliaire et les intestins]). Il faut avertir immédiatement votre médecin ou l'infirmière.
- Rares hématomes touchant la colonne vertébrale (intrarachidiens) susceptibles d'entraîner des complications neurologiques telles qu'une paralysie permanente, lors d'une administration au cours d'une anesthésie pratiquée via la colonne vertébrale.
- Baisse du nombre de plaquettes dans le sang, qui peut dans certains cas être grave **et qu'il faut signaler immédiatement à votre médecin traitant** (voir la rubrique 2). C'est pourquoi le nombre de plaquettes sera contrôlé régulièrement.
- Augmentations réversibles du nombre de plaquettes.
- Rares réactions graves de la peau généralement aux points d'injection (nécrose de la peau).
- Hématomes, nodules sous la peau aux points d'injection, plus ou moins douloureux. Les nodules disparaissent spontanément et ne doivent pas faire interrompre le traitement.
- Réactions allergiques locales sur la peau ou générales qu'il faut signaler immédiatement à votre médecin traitant. Les réactions sur la peau peuvent être des plaques rouges qui démangent (urticaires), des démangeaisons (prurit), une rougeur (érythème) ou peu fréquemment une maladie de la peau avec des bulles (dermatite bulleuse).
- Ostéoporose (démérialisation du squelette entraînant une fragilité osseuse) lors d'un traitement prolongé.
- Maux de tête.
- Chute des cheveux.
- Atteinte du foie.
- Anomalies biologiques (lors d'une prise de sang) :
 - augmentation du taux de certaines enzymes du foie,
 - augmentation du taux de potassium,
 - augmentation du taux de certains globules blancs (éosinophiles) parfois associée à des lésions sur la peau,
 - diminution du nombre de globules rouges dans le sang à la suite d'un saignement.
- Très rares inflammations des petits vaisseaux d'origine allergique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient LOVENOX 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie?

La substance active est :

Enoxaparine sodique.

Une seringue préremplie de 0,4 ml contient 4000 UI anti-Xa correspondant à 40 mg d'énoxaparine sodique.

L'autre composant est :

Eau pour préparations injectables.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que LOVENOX 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de solution injectable en seringue préremplie de 0,4 ml; boîte de 2, 6, 10 ou 20 seringues.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
BOULEVARD INDUSTRIEL,
ZONE INDUSTRIELLE
76580 LE TRAIT
ou

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
180 RUE JEAN JAURES
94702 MAISONS-ALFORT CEDEX
ou

CHINOIN PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL WORKS PRIVATE CO. LTD
CSANYIKVOLGY SITE
MISKOLC, CSANYIKVOLGY H 3510
HONGRIE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

INSTRUCTIONS DESTINÉES À LA PERSONNE QUI ADMINISTRE CE MÉDICAMENT

Mode d'emploi des seringues sécurisées/technique de l'injection sous cutanée :

Information commune à toutes les présentations

Une utilisation appropriée des seringues est nécessaire pour réduire le risque de douleur et d'apparition d'ecchymoses au niveau du site d'injection. Veiller à respecter les instructions d'utilisation.

Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité ERISTM ou PREVENTISTM

Afin d'éviter les piqûres accidentelles après injection, les seringues pré-remplies sont équipées d'un système de sécurité automatique.

Information commune à toutes les présentations

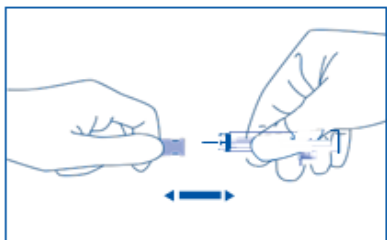
• Préparation du site d'injection :

Avant de procéder à l'injection, lavez-vous les mains et séchez-les. Nettoyer (sans frotter) avec un tampon imbibé d'alcool la zone choisie pour réaliser l'injection.

Choisissez une zone différente de l'abdomen pour chaque injection.

• Retirer le bouchon de protection de l'aiguille.

L'apparition d'une goutte à l'extrémité de l'aiguille est possible. Dans ce cas, éliminer la goutte avant injection en tapotant sur le corps de la seringue (aiguille vers le bas).



• Procéder à l'injection :

La seringue pré-remplie est prête pour une utilisation immédiate; ne pas purger la seringue avant injection. L'injection doit être réalisée, de préférence sur un patient allongé, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, tantôt à droite, tantôt à gauche. L'aiguille doit être introduite **perpendiculairement** et non tangentielle, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. **Le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection.**

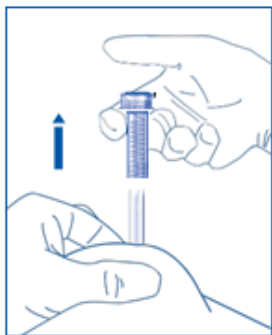


Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité ERIS™

- Le système de sécurité s'active dans la continuité du geste **lorsque le piston arrive en butée**, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient.

Il est nécessaire d'appuyer à fond sur le piston pour déclencher le système de sécurité.

Remarque : **Le système de sécurité ne peut être activé que lorsque la seringue est entièrement vide.**



Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité PREVENTIS™

- Retirer la seringue du site d'injection sans lâcher le piston.



Information spécifique pour les seringues dotées du système de sécurité PREVENTIS™

- Maintenir l'aiguille à l'écart de vous et de toute autre personne. Poussez fermement le piston pour activer le système de sécurité. Un « clic » confirmera l'activation du système de sécurité. L'aiguille est alors automatiquement recouverte par le manchon de protection.

Remarque : **Le système de sécurité ne peut être activé que lorsque la seringue est entièrement vide.**



Information commune à toutes les présentations

- Jeter immédiatement la seringue dans le container prévu à cet effet.



Autres

Sans objet.