

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

1.8 Le résumé des caractéristiques du produit

1- NOM DE LA SPÉCIALITÉ, LA FORME ET LE DOSAGE

TROYNOXA 40

2 - DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE

Enoxaparine sodique en injection

3- FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Injection

Disponible en 1 seringue préremplie dans un carton avec insert

4 - COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Composition	Quantité(mg/Comprimés)
Principe actif	
Énoxaparine sodique	100,000
Excipients	
Acide hydrochlorique	0,0006 ml
Eau pour injection	q. s. à 1,0 ml

5 - CLASSE PHARMACOLOGIQUE ET/ OU THÉRAPEUTIQUE

L'énoxaparine est une héparine de faible masse moléculaire qui possède les propriétés anti-thrombotiques. L'énoxaparine donné à la dose de 1,5 mg/kg par voie sous-cutanée (SC) se caractérise par un ratio plus élevé de l'activité anti-Xa à l'activité anti-IIa (Moyen±SD, 14.0±3.1) comparé aux ratios observés pour l'héparine. L'énoxaparine à une dose de 1 mg/kg (concentration de 100 mg/ml), administré en sous-cutané à intervalle de 12 heures chez les patients donne une valeur TTPa de 45 secondes ou moins.

Pharmacocinétique :

Absorption : Les activités maximales du facteur anti-Xa et l'anti-thrombine (Facteur ant-IIa) surviennent 3 à 5 heures après l'injection SC de l'énoxaparine. Le pic moyen de l'activité anti-Xa était de 0,38 IU/mL (3,83 µg/mL) après la dose de 40 mg en SC. La biodisponibilité moyenne absolue de l'énoxaparine après 1,5 mg/kg administré par voie SC, basée sur l'activité anti-Xa est approximativement de 100%. La pharmacocinétique de l'énoxaparine apparaît être linéaire sur les étendus de doses recommandées.

Distribution : Le volume de distribution de l'activité anti-Xa est d'environ 4,3 L.

Métabolisme : L'énoxaparine sodique est principalement métabolisé dans le foie par désulfatation et/ou dépolymérisation en de faibles masses moléculaires ayant une puissance biologique beaucoup plus réduite. La clairance rénale des fragments actifs représente environ 10% de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des fragments actifs et non actifs est de 40% de la dose.

Elimination : A la suite d'une dose intraveineuse (I.V), la clairance totale du corps de l'énoxaparine est de 26 mL/min. après une dose I.V de l'énoxaparine étiquetée avec l'émetteur

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

gamma, ^{99m}Tc , 40% de radioactivité et 8 à 20% de l'activité anti-Xa ont été recouverts dans l'urine en 24 heures. La demi-vie d'élimination basée sur l'activité anti-Xa a été de 4,5 heures après une dose unique SC à près de 7 heures dose répétée. Après une dose de 40 mg SC une fois par jour, une considérable activité anti-Xa persiste dans le plasma pour environ 12 heures. Après une dose SC, la clairance apparente (CL/F) de l'énoxaparine est d'approximativement 15 mL/min.

6 - NATURE DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Seringue préremplie de 1,0 ml avec vert bague colo rouge

7 - INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

TROYNOXA en injection est indiqué pour la prophylaxie des thromboses des veines profondes, qui peuvent entraîner l'embolisme pulmonaire :

- Chez les patients subissant une chirurgie abdominale qui coure le risque des complications thromboemboliques ;
- Chez les patients subissant une chirurgie de substitution de la hanche, pendant et après l'hospitalisation ;
- Chez les patients subissant une chirurgie de substitution du genou ;
- Chez les patients qui courent le risque des complications thromboemboliques dues à une mobilité strictement restreinte lors d'une maladie grave.

TROYNOXA en injection est indiqué en prophylaxie des complications ischémiques de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, lorsqu'il est administré simultanément avec l'aspirine.

TROYNOXA en injection est indiqué pour :

- Le traitement en hospitalisation des thromboses aigue des veines profondes avec ou sans embolie pulmonaire, lorsqu'il est administré en même temps avec warfarine sodique ;
- Le traitement en consultation libre des thromboses aigue des veines profondes sans embolie pulmonaire, lorsqu'il est administré en même temps avec warfarine sodique.

8 - POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Tous les patients doivent être évalués du trouble de saignement avant l'administration de TROYNOXA en injection, à moins de l'urgence du besoin de la médication.

Dose chez l'adulte :

Chirurgie abdominale : Chez les patients subissant une chirurgie abdominale et courant le risque des complications thromboemboliques, la dose recommandée de TROYNOXA en injection est de 40 mg une fois par jour administrée en SC, la première dose étant administrée 2 heures avant l'intervention. La durée habituelle de l'administration est de 7 à 10 jours ; et jusqu'à 12 jours maximum après l'intervention.

Chirurgie de substitution de la hanche ou du genou : Chez les patients subissant une chirurgie de substitution de la hanche ou du genou, la dose recommandée de TROYNOXA en injection est de 30 mg chaque 12 heures par voie SC. Etant stipulé que l'homéostasie a été instaurée, la première dose doit être administrée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Pour la chirurgie de substitution de la hanche, une dose de 40 mg une fois par jour en SC, en considérant qu'elle est donnée initialement chaque 12 heures. Après la phase initiale de thrombo-prophylaxie chez les patients en chirurgie de substitution de la hanche, la prophylaxie continue est recommandée avec TROYNOXA en injection de 40 mg une fois jour administré par voie SC pendant 3 semaines.

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

La durée habituelle d'administration après la chirurgie est de 7 à 10 jours et jusqu'à 14 jours maximum.

Patients hospitalisés lors d'une maladie grave: Chez les patients hospitalisés courant le risque des complications thromboemboliques dues à une mobilité strictement restreinte lors d'une maladie grave, la dose recommandée de TROYNOXA en injection est de 40 mg une fois par jour administrée en SC. La durée habituelle du traitement est de 6 à 11 jours, jusqu'à 14 jours maximum.

Angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q : Chez les patients ayant l'angine instable ou l'infarctus du myocarde sans onde Q, la dose recommandée de TROYNOXA en injection est de 1 mg/kg administrée en SC chaque 12 heures en conjonction avec la thérapie orale d'aspirine (100 à 235 mg une fois par jour). Le traitement avec TROYNOXA en injection doit être prescrit pour deux jours minimum et continué jusqu'à la stabilisation clinique. Pour minimiser le risque de saignement à la suite de l'instrumentation vasculaire pendant le traitement de l'angine instable, il faut respecter précisément les intervalles recommandés entre les injections des doses d'enoxaparine. La gaine de l'accès vasculaire pour l'instrumentation doit rester en place pour 6 à 8 heures après une dose d'enoxaparine en injection. La dose suivant programmée doit être donnée 6 à 8 heures aussitôt après avoir enlevé la gaine. Le site de la procédure doit être observé des signes de saignement ou de formation d'hématome. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours, et jusqu'à 12,5 jours maximum.

Traitement des thromboses de la veine profonde avec ou sans embolie pulmonaire : Dans le traitement des patients en consultation, les patients ayant la thrombose aiguë de la veine profonde sans embolie pulmonaire qui peuvent être traités à la maison, la dose recommandée de TROYNOXA en injection est de 1 mg/kg après chaque 12 heures administrée en SC. Dans le traitement en hospitalisation, les patients ayant la thrombose aiguë de la veine profonde avec embolie pulmonaire ou les patients ayant la thrombose aiguë de la veine profonde sans embolie pulmonaire (qui ne veulent pas suivre un traitement en consultation), la dose recommandée de TROYNOXA en injection est de 1 mg/kg chaque 12 heures administrée en SC ou 1,5 mg/kg une fois par jour administrée en SC tout les jours à la même heure. Aussi bien pour les traitements en consultation qu'en hospitalisation, la thérapie de warfarine sodique doit être initié quand c'est approprié (habituellement au cours des 72 heures de l'injection de TROYNOXA). L'injection de TROYNOXA doit se poursuivre pour un minimum de 5 jours et jusqu'à ce que l'effet thérapeutique d'anticoagulant oral ait été accompli (le ratio de normalisation international 2.0 à 3.0). La durée moyenne d'administration est de 7-17 jours.

Les régimes de dosage pour les patients ayant l'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine <30mL/minute)	
Indication	Régime de dosage
Prophylaxie en chirurgie abdominale	30 mg administrée en SC une fois par jour
Prophylaxie en chirurgie de substitution de la hanche ou du genou.	30 mg administrée en SC une fois par jour
Prophylaxie chez les patients hospitalisés lors d'une maladie grave.	30 mg administrée en SC une fois par jour
Prophylaxie des complications ischémiques de l'angine instable et de l'infarctus de myocarde sans onde Q, pendant l'administration simultanée avec l'aspirine.	1 mg/kg administrée en SC une fois par jour
Traitement en hospitalisation des thromboses aiguës de la veine profonde avec ou sans embolie pulmonaire, en	1 mg/kg administrée en SC une fois par jour

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

administration simultanée avec warfarine sodique.	
Traitement en consultation des thromboses aiguës de la veine profonde sans embolie pulmonaire, en administration simultanée avec warfarine sodique.	1 mg/kg administrée en SC une fois par jour

Administration : TROYNOXA en injection doit être visuellement inspecté des particules et la coloration avant l'administration.

TROYNOXA en injection est administré par voie SC. L'injection ne doit être administrée par voie intramusculaire. TROYNOXA en injection est fait dans l'intention d'une utilisation sous la conduite d'un médecin. Les patients peuvent le faire soi-même seulement si leur médecin détermine que cela est approprié et avec un suivi médical nécessaire. L'entraînement adéquat en technique d'injection sous-cutanée (avec ou sans l'assistance d'un dispositif d'injection) doit être fourni.

Technique de l'injection en sous-cutané : Les patients doivent être couchés et l'injection de TROYNOXA administrée en SC profonde. Pour éviter la perte du produit pendant l'utilisation de 30 et 40 mg des seringues préremplies, ne jamais purger la seringue avant l'injection. L'administration doit être alternée entre le côté gauche et le côté droit de la ceinture abdominal antérolatérale et postérolatérale. Toute la longueur de l'aiguille doit être introduite dans le pli cutané maintenu entre le pouce et l'index du médecin ; le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Pour minimiser la contusion, ne pas frotter le point d'injection après la complétion de l'injection.

9 - CONTRE-INDICATIONS

TROYNOXA en injection est contre-indiqué chez les patients ayant un saignement actif majeur, chez les patients ayant la thrombopénie associée au test in vitro positif aux anticorps anti-plaquettaire en présence de l'énoxaparine sodique ou chez les patients ayant l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique. Les patients ayant l'hypersensibilité connue à l'héparine ou aux produits à base de viande de porc ne doivent pas être traités avec TROYNOXA en injection ou l'un de ses constituants.

10 - MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

Mises en garde:

HEMATOMES SPINALES / EPIDURALES : Lorsque l'anesthésie neuraxiale (anesthésie épidurale/spinale) ou la ponction spinale est employée, les patients sous anticoagulants ou programmés pour recevoir l'anticoagulant avec la faible masse moléculaire d'héparine ou héparinoïdes pour la prévention des complications thromboemboliques courent le risque de développer un hématome épidural ou spinal qui peut entraîner une paralysie à long terme ou permanente.

Le risque de ces effets est élevé par l'utilisation du cathéter épidural existant pour l'administration d'analgésique ou par l'utilisation concomitante des produits affectant l'hémostase tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs plaquettaires ou autres anticoagulants. Le risque est également élevé par la ponction spinale traumatique ou épidurale répétée.

Les patients doivent être fréquemment surveillés des signes et symptômes d'altération neurologique. Si un compromis neurologique est noté, le traitement urgent est nécessaire.

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

Le médecin doit prendre en compte le bénéfice potentiel par rapport au risque avant l'intervention neuraxiale chez les patients sous anticoagulants ou devant en recevoir pour la thrombo-prophylaxie.

TROYNOXA en injection n'est pas fait dans l'intention d'une administration en intramusculaire. TROYNOXA en injection n'est pas interchangeable (unité pour unité) avec l'héparine ou autre faible masse moléculaire d'héparine puisqu'ils diffèrent en procédé de fabrication, en distribution de masse moléculaire, en activités anti-Xa et anti-IIa, en unités et en dosage. Chacun de ces médicaments a ses directives d'utilisation.

TROYNOXA en injection doit être utilisé avec extrême précaution chez les patients ayant un antécédent de thrombocytopénie causée par l'héparine.

Hémorragie : TROYNOXA en injection, comme d'autres anticoagulants, doit être utilisé avec extrême précaution dans les conditions de risque élevé d'hémorragie, comme l'endocardite bactériale, troubles de saignement congénital ou acquis, maladie gastro-intestinale ulcéreuse active et angiodyplasique, crise hémorragique, ou peu après une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique ou chez les patients traités concomitamment avec les inhibiteurs plaquettaires.

Les cas d'hématome épidural ou spinal ont été signalés avec l'utilisation associée d'énoxaparine en injection et l'anesthésie spinale/épidurale ou la ponction spinale entraînant la paralysie de longue durée ou permanente. Le risque de ces effets est élevé avec l'utilisation post-opératoire des cathéters épiduraux préexistants ou par l'utilisation concomitante des produits additionnels affectant l'hémostase tels que les AINS.

Les hémorragies majeures y compris le saignement rétro-péritonéal et intracrânien ont été signalées. Certains de ces cas ont été fatals.

Le saignement peut survenir à n'importe quel point pendant le traitement avec énoxaparine en injection. Une chute inexplicable en hémato-crite ou de tension artérielle peut mener à la recherche d'un point de saignement.

Thrombocytopénie : La thrombocytopénie peut survenir avec l'administration de l'énoxaparine en injection. La thrombocytopénie modérée (numération plaquettaire entre 100.000/mm³ et 50.000/mm³) survient au taux de 1,3% chez les patients recevant l'énoxaparine en injection. Les numérations plaquettaires de moins de 50.000/mm³ surviennent au taux de 0,1% chez les patients recevant l'énoxaparine en injection.

La thrombocytopénie à tout degré doit être étroitement surveillée. Si la numération plaquettaire tombe en dessous de 100.000/mm³, TROYNOXA en injection doit être interrompu. Les cas de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose ont été également observés. Certains de ces cas c'étaient compliqués par l'infarctus de l'organe, l'ischémie du membre et la mort.

Les femmes enceintes ayant les valves cardiaques prothétiques mécaniques : L'utilisation de l'énoxaparine injectable en thromboprophylaxie chez les femmes enceintes ayant les valves cardiaques prothétiques mécaniques n'a pas été suffisamment étudiée. Il y a eu des rapports isolés post-marketing de thrombose de valve chez les femmes enceintes ayant les valves cardiaques prothétiques mécaniques pendant l'administration de l'énoxaparine en thromboprophylaxie. Les femmes ayant les valves cardiaques prothétiques mécaniques peuvent avoir un risque élevé de thromboembolisme pendant la grossesse et, durant la grossesse, avoir un taux plus élevé de perte fœtale à partir de la mortinatalité, de l'avortement spontané et de l'accouchement prématuré. Par conséquent, la surveillance fréquente du pic et des niveaux de dépression du facteur anti-Xa et l'ajustement de la dose peuvent être exigés.

Précautions:

Général : TROYNOXA en injection ne doit pas être mélangé avec d'autres injections ou perfusions. TROYNOXA en injection doit être utilisé avec soin chez les patients ayant une diathèse de saignement, une hypertension artérielle ou un antécédent d'ulcération gastro-intestinale récente, une rétinopathie diabétique et l'hémorragie. TROYNOXA en injection doit

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

être utilisé avec soin chez les patients âgés qui peuvent présenter une élimination retardée d'énoxaparine.

Si les effets thromboemboliques surviennent malgré la prophylaxie de TROYNOXA en injection, une thérapie appropriée doit être initiée.

Valves cardiaques prothétiques mécaniques : L'utilisation de l'énoxaparine en injection n'a pas été suffisamment étudiée pour la thromboprophylaxie chez les patients ayant les valves cardiaques prothétiques mécaniques. Les cas isolés de thrombose de la valve prothétique du cœur ont été signalés chez les patients ayant les valves mécaniques prothétiques du cœur qui ont reçu l'énoxaparine pour la thromboprophylaxie. Certains de ces cas étaient des femmes enceintes chez lesquelles la thrombose a entraîné la mort maternelle et fœtale. L'insuffisance des données, la maladie sous-jacente et la possibilité d'une anticoagulation inadéquate compliquent l'évaluation de ces cas. Les femmes enceintes ayant les valves prothétiques mécaniques du cœur peuvent courir un risque plus élevé de thromboembolisme.

Insuffisance rénale : Chez les patients ayant l'insuffisance rénale, l'exposition à l'énoxaparine sodique est élevée. De tels patients doivent être soigneusement observés pour des signes et symptômes de saignement. Puisque l'exposition à l'énoxaparine sodique est considérablement plus élevée chez les patients ayant l'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine <30 mL/min), l'ajustement de la dose est recommandé pour l'étendue des doses thérapeutiques et prophylactiques. Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine de 30-50 mL/min) et moyenne (clairance de créatinine de 50-80 mL/min).

Patients de faible masse : Une exposition élevée à l'énoxaparine sodique avec les doses prophylactiques (masse non ajustée) a été observée chez les femmes de faible masse (<45 kg) et les hommes de faible masse (<57 kg). De tels patients doivent être soigneusement observés pour des signes et symptômes de saignement.

Tests de laboratoire : Les numérations sanguines complètes et périodiques, y compris la numération plaquettaire, et les tests sanguins secrets en tablette sont recommandés pendant le cours du traitement avec TROYNOXA en injection. Administré aux doses prophylactiques recommandées, les tests de routine de coagulation tels que le temps de prothrombine (TP) et le temps thromboplastine partielle activé (TTPa) sont des mesures relativement insensibles de l'activité d'énoxaparine en injection et par conséquent, mal adaptés pour la surveillance. Le facteur anti-Xa peut être utilisé pour surveiller l'effet anticoagulant de TROYNOXA injectable chez les patients ayant l'insuffisance rénale significative. Si pendant la thérapie de TROYNOXA injectable les paramètres anormaux de coagulation ou le saignement surviennent, les niveaux du facteur anti-Xa peuvent être utilisés pour surveiller les effets anticoagulants de TROYNOXA injectable.

Grossesse : Toutes les grossesses ont un probable risque des imperfections d'accouchement, de perte ou autre effet secondaire se rapportant à l'exposition au produit. Le risque fœtal résumé ci-dessous décrit les anomalies mentales au-delà du risque probable.

Résumé du risque fœtal : Il n'est pas prévu que l'énoxaparine augmente le risque de développement des anomalies mentales. L'énoxaparine ne traverse pas le placenta et ne montre aucune évidence des effets tératogènes ou de fœtotoxicité.

Considérations cliniques : Il n'est pas prouvé que l'ajustement de dose ou la surveillance de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine soit nécessaire pendant la grossesse.

La grossesse seule confère un risque élevé thromboembolique qui est même plus élevé chez les femmes ayant la maladie thromboembolique et le risque élevé certain des conditions de grossesse. Les femmes enceintes ayant les valves prothétiques mécaniques du cœur courent le risque même plus élevé de thrombose.

Les femmes enceintes ayant la maladie thromboembolique, y compris celles ayant les valves prothétiques mécaniques du cœur, et celles ayant la thrombophilie héréditaire ou acquise,

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

courent également un risque élevé d'autres complications maternelles et de perte fœtale au regard du type d'anticoagulant utilisé.

Tous les patients recevant les anticoagulants tel que l'énoxaparine, y compris les femmes enceintes, courent le risque de saignement. Les femmes enceintes recevant l'énoxaparine doivent être soigneusement surveillées pour l'évidence des saignements ou d'anti-coagulation excessive. La considération pour l'utilisation de l'anticoagulant de courte durée d'action doit être particulièrement visée quand l'accouchement est proche. L'hémorragie peut survenir à n'importe quel site et peut entraîner le décès de la mère et/ou du fœtus. Les femmes enceintes doivent être averties du danger potentiel sur le fœtus et la mère si l'énoxaparine est administré pendant la grossesse.

Les femmes allaitantes : L'on ne sait pas si ce produit est excrété dans le lait maternel. Etant donné que plusieurs produits sont excrétés dans le lait maternel, les précautions doivent être prises lorsque TROYNOXA en injection est administré à la femme qui allaite.

Utilisation pédiatrique : La sûreté et l'efficacité de l'énoxaparine en injection chez patients en pédiatrie n'ont pas été établies.

Utilisation en gériatrie : L'incidence des complications de saignement a été plus élevée chez les patients âgés par rapport aux plus jeunes patients lorsque l'énoxaparine en injection était administré aux doses de 1,5 mg/kg une fois par jour ou 1 mg/kg toutes les 12 heures. Le risque d'énoxaparine injectable associe l'augmentation du saignement avec l'âge. Les effets secondaires graves s'augmentent avec l'âge chez les patients recevant l'énoxaparine injectable. Une attention soigneuse est conseillée sur les intervalles de dose et les médications concomitantes (surtout les médications antiplaquettaires). La surveillance des patients gériatriques de faible masse corporelle (<45 kg) et ceux prédisposés à une diminution de la fonction rénale doit être pris en compte.

11 - UTILISATION EN CAS GROSSESSE ET D'ALLAITEMENT

Grossesse : Toutes les grossesses ont un probable risque des imperfections d'accouchement, de perte ou autre effet secondaire se rapportant à l'exposition au produit. Le risque foetal résumé ci-dessous décrit les anomalies mentales au-delà de risque probable.

Résumé du risque foetal : Il n'est pas prévu que l'énoxaparine augmente le risque de développement des anomalies mentales. L'énoxaparine ne traverse pas le placenta et ne montre aucune évidence des effets tératogènes ou de foetotoxicité.

Considérations cliniques : Il n'est pas prouvé que l'ajustement de dose ou la surveillance de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine soit nécessaire pendant la grossesse.

La grossesse seule confère un risque élevé thromboembolique qui est même plus élevé chez les femmes ayant la maladie thromboembolique et le risque élevé certain des conditions de grossesse. Les femmes enceintes ayant les valves prothétiques mécaniques du coeur courant le risque même plus élevé de thrombose.

Les femmes enceintes ayant la maladie thromboembolique, y compris celles ayant les valves prothétiques mécaniques du coeur, et celles ayant la thrombophilie héréditaire ou acquise, courent également un risque élevé d'autres complications maternelles et de perte foetale au regard du type d'anticoagulant utilisé.

Les femmes allaitantes : L'on ne sait pas si ce produit est excrété dans le lait maternel. Etant donné que plusieurs produits sont excrétés dans le lait maternel, les précautions doivent être prises lorsque TROYNOXA en injection est administré à la femme qui allaite.

12 - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Sauf cas d'extrême besoin, les agents pouvant accroître le risque d'hémorragie doivent être interrompus avant l'initiation d'une thérapie de TROYNOXA injectable. Ces agents comprennent les produits tels : les anticoagulants, les inhibiteurs plaquettaires y compris acide acétylsalicylique, les salicylates, les AINS (y compris kétorolac, trométhamine), dipyridamole ou sulfinpyrazone. Si la co-administration est indispensable, conduire une étroite surveillance clinique et de laboratoire.

13 - EFFETS INDÉSIRABLES

Hémorragie : L'incidence des complications hémorragiques majeures pendant le traitement à l'énoxaparine injectable a été moins élevée 4% pour la chirurgie abdominale et colorectale, 2% pour la chirurgie de substitution de la hanche, <1% chez les patients en hospitalisation contraint à une mobilité strictement restreinte lors d'une maladie grave, 1% chez les patients ayant l'angine instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q, 2% chez les patients avec DVT ayant l'embolisme pulmonaire. L'hématome au site d'injection lors d'une période prophylactique étendue à la suite de la chirurgie de substitution de la hanche survient chez 9% de patients traités à l'énoxaparine injectable.

Thrombocytopénie : Les Elévations du sérum aminotransférase : Les augmentations asymptomatiques des niveaux d'aminotransférase en aspartate (AST [SGOT]) et en alanine.

(ALT [SGPT]) de trois fois plus élevé que la limite supérieure normale de la référence en laboratoire, ont été rapportées chez jusqu'à 6,1% et 5,9% de patients respectivement, pendant le traitement avec énoxaparine injectable. De telles élévations sont complètement réversibles et sont rarement associées avec l'augmentation en bilirubine.

Etant donné que les déterminations d'aminotransférase sont importantes en diagnostic différentiel de l'infarctus du myocarde, la maladie du foie et les hausses d'embolie pulmonaire qui peuvent être causées par les produits comme l'énoxaparine injectable doivent être interprétées avec précaution.

Réactions locales : Irritation locale bénigne, douleur, hématome, ecchymose et érythème peuvent résulter de l'injection d'énoxaparine en SC.

Autres : D'autres effets secondaires qui surviennent au taux d'au moins 2% chez les patients traités à l'énoxaparine et subissant une chirurgie de substitution de la hanche ou du genou, une chirurgie abdominale ou colorectale, ou le traitement pour DVT sont : hémorragie, anémie, ecchymose, fièvre, nausée et œdème périphérique.

Les effets secondaires survenant à incidence $\geq 2\%$ chez les patients traités en médecine à l'énoxaparine injectable contraint à une mobilité strictement restreinte lors d'une maladie grave : dyspnée, thrombocytopénie, confusion, diarrhée et nausée.

Les effets secondaires chez les patients ayant l'angine instable ou l'infarctus du myocarde sans onde Q et traités à l'énoxaparine injectable : les effets cliniques non hémorragiques reportés être liés à la thérapie d'énoxaparine injectable surviennent à une incidence $\leq 1\%$, les épisodes non majeures hémorragiques, les ecchymoses et les hématomes au site d'injection, ont été plus fréquemment reportés chez les patients à l'énoxaparine injectable en SC. Les graves effets indésirables avec énoxaparine injectable chez les patients ayant l'angine instable ou l'infarctus du myocarde sans onde Q et qui surviennent au taux d'au moins 0,5% sont : fibrillation atriale, syncope, œdème pulmonaire et pneumonie.

Les effets indésirables survenant à incidence $\geq 2\%$ chez les patients traités à l'énoxaparine injectable et subissant un traitement de thrombose de la veine profonde avec ou sans embolie pulmonaire : hémorragie au point d'injection, douleur et hématurie au point d'injection.

Sûreté d'une surveillance continue : depuis 1993, on a noté plus de 80 rapports de formation d'hématome épidural ou spinal avec l'utilisation simultanée d'énoxaparine injectable et l'anesthésie spinale/épidurale ou la ponction spinale. La majorité des patients avait un cathéter post-opératoire préexistant placé pour l'analgésie ou recevoir les produits additionnels affectant l'hémostase tels que les AINS. Plusieurs hématomes épiduraux ou spinaux ont causé la lésion neurologique, y compris la paralysie de longue durée ou permanente. Puisque ces effets étaient volontairement rapportés à partir d'une population de taille inconnue, l'estimation de la fréquence ne peut être faite.

BRAND NAME	TROYNOXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

Autres rapports de sûreté de la surveillance continue : les réactions locales au site d'injection (c à d. nécrose de la peau, nodules, inflammation, suintement), les réactions systémiques (c à d, prurits, urticaire, réactions anaphylactiques), éruption vésiculo-bulleuse, les cas rares d'hypersensibilité cutanée vasculaire, purpura, thrombocytose, et thrombocytopénie avec thrombose. Les cas très rares d'hyperlipidémie ont été signalés, un cas d'hyperlipidémie avec hypertriglycéridémie prononcée, signalé chez une femme enceinte diabétique ; la causalité n'a pas été déterminé.

14 - SURDOSAGE

Symptômes/Traitement : Une surdose accidentelle à la suite de l'administration de TROYNOXA injectable peut entraîner les complications hémorragiques. L'injection de TROYNOXA peut être en grande partie neutralisée par l'injection I.V. lente de protamine sulfate (solution 1%). La dose de protamine sulfate doit être égale à la dose injectée de TROYNOXA : 1 mg de protamine.

sulfate doit être administré pour neutraliser 1 mg de TROYNOXA injectable, si l'énoxaparine sodique a été administré dans les 8 heures précédentes. Une infusion de 0,5 mg de protamine pour 1 mg d'énoxaparine sodique peut être administré si l'énoxaparine sodique a été administré plus de 8 heures avant l'administration de protamine, ou s'il a été déterminé qu'une seconde dose de protamine est exigée. La seconde infusion de 0,5 mg de protamine sulfate pour 1 mg de TROYNOXA en injection peut être administrée si le TTPa évalué 2 à 4 heures après la première injection reste prolongé.

12 heures après l'injection de l'énoxaparine sodique, l'administration de protamine ne doit plus être exigée. Cependant, même avec les doses plus élevées de protamine, le TTPa peut demeurer davantage prolongé que sous les conditions normales établies à la suite de l'administration d'héparine. Dans tous les cas, l'activité anti-Xa n'est jamais complètement neutralisée (maximum d'environ 60%). Un soin particulier doit être pris pour éviter la surdose de protamine sulfate. L'administration de protamine sulfate peut causer de graves réactions hypotensives et anaphylactiques. Etant donné que les réactions fatales, ressemblant souvent à l'anaphylaxie ont été rapportées avec protamine sulfate, il ne doit être donné que lorsque les techniques de réanimations et le traitement du choc anaphylactique sont facilement disponibles. Pour les informations complémentaires consulter l'étiquette des produits injectables de Protamine sulfate USP. La dose unique en SC de 46,4 mg/kg d'énoxaparine a été mortelle chez les rats. Les symptômes de toxicité aiguë ont été l'ataxie, baisse de mobilité, dyspnée, cyanose et coma.

15 - PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à température en dessous de 30°C. Ne pas congeler.

16 - CONDITIONS DE DELIVRANCE :

Seringue unique préremplie pour injection par voie SC/IV

BRAND NAME	TROYNXA 40
GENERIC NAME	ENOXAPARIN SODIUM INJECTION 40 MG IN 0.4 ML

17 - NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE

Troikaa Pharmaceutical Limited

Troikaa House, Commerce House-1, Satya

Marg, Bodakdev, Ahmedabad-380054

Phone no: (079)26856242/43/44/45,

Fax: 26856246

www.troikaa.com

Email: regaffairs@troikaapharma.com

18 - DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DE LA NOTICE D'UTILISATION

Nov 2020

19 - N° AMM

7610/09