ENOXA MédiS® 2000 anti-Xa UI/0,2 ml - ENOXA MédiS® 4000 anti-Xa UI/0,4 ml
ENOXA MédiS® 6000 anti-Xa UI/0,6 ml - ENOXA MédiS® 8000 anti-Xa UI/0,8 ml

Enoxaparine sodique

FORMES ET PRESENTATIONS :

ENOXA MédiS 2000 UI anti-Xa /0,2 ml : Enoxaparine sodique 20 mg/0,2 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.
ENOXA MédiS 4000 UI anti-Xa/0,4 ml :Enoxaparine sodique 40 mg/0,4 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.
ENOXA MédiS 6000 UI anti-Xa /0,6 ml :Enoxaparine sodique 60 mg/0,6 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.
ENOXA MédiS 8000 UI anti-Xa /0,8 ml : Enoxaparine sodique 80 mg/0,8 ml, solution injectable, boîte de 02 seringues pré-remplies.

COMPOSITION PAR SERINGUE PRE-REMPLIE :

	Quantité par seringue			
	ENOXA MédiS 2000 UI anti-Xa /0,2 ml	ENOXA MédiS 4000 UI anti-Xa /0,4 ml	ENOXA MédiS 6000 UI anti-Xa /0,6 ml	ENOXA MédiS 8000 UI anti-Xa /0,8 ml
Principe actif : Enoxaparine sodique	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Excipients :	..... q.s.			
E.P.P.I	q.s.p. 0,2 ml	q.s.p. 0.4 ml	q.s.p. 0.6 ml	q.s.p. 0.8 ml

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Antithrombotique/groupe de l'héparine.
L'énoxaparine sodique est une héparine de bas poids moléculaire et présente une activité anti-Xa élevée (100 UI/mg) et une faible activité anti-IIa ou antithrombotique (28 UI/mg). Aux doses préconisées dans les différentes indications, l'énoxaparine sodique n'allonge pas le temps de saignement. Aux doses prophylactiques, l'énoxaparine sodique n'entraîne pas de modification notable du temps de céphaline activée (TCA). Elle ne modifie pas l'agrégation plaquettaire ni la fixation du fibrinogène sur les plaquettes.
Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés en termes d'évolution des activités plasmatiques anti-Xa et anti-IIa aux doses recommandées. Après injection par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de l'énoxaparine sodique est proche de 100%. L'activité plasmatique moyenne maximale anti-Xa est observée 3 à 4 heures après injection sous-cutanée. Les paramètres pharmacocinétiques de l'énoxaparine sodique apparaissent être linéaires dans les limites des doses recommandées. Même si une différence à l'état d'équilibre existe entre une injection unique ou répétée, cette différence est attendue et reste dans les limites thérapeutiques. L'activité plasmatique moyenne maximale anti-IIa est observée 3 à 4 heures après injection par voie sous-cutanée. L'énoxaparine sodique est essentiellement métabolisée au niveau hépatique. La demi vie d'élimination de l'activité anti-Xa est d'environ 4 heures après administration unique à environ 7 heures après administration répétée. La clairance rénale des fragments actifs représente environ 10% de la dose administrée et l'excrétion rénale totale est de 40% de la dose. Chez le sujet âgé, du fait que la fonction rénale diminue avec l'âge, l'élimination peut être ralentie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), l'aire sous la courbe est augmentée de façon significative après l'injection par voie sous-cutanée répétée de 4000 UI anti-Xa, une fois par jour. Dans une étude unique, le taux d'élimination est similaire chez les patients hémodialysés.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

ENOXA MédiS 2000 UI anti-Xa :
L'énoxaparine sodique est indiquée dans :
- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque modérée ou élevée.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

ENOXA MédiS 4000 UI anti-Xa :
L'énoxaparine sodique est indiquée dans :
- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque modérée ou élevée.
- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :
• Insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ;
• Insuffisance respiratoire aiguë ;
• Episode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

ENOXA MédiS 6000 UI anti-Xa et ENOXA MédiS 8000 UI anti-Xa :
L'énoxaparine sodique est indiquée dans :
- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.
- Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

CONTRE INDICATIONS :

L'énoxaparine sodique ne doit pas être administrée dans les cas suivants :
- Chez les patients présentant une hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou aux autres héparines de bas poids moléculaire.
- Chez les patients à risque d'hémorragie importante ou non contrôlée y compris chez les patients ayant eu récemment un accident vasculaire cérébral.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Sauf prescription contraire de votre médecin, respecter rigoureusement la posologie recommandée.
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie :
* Chez les patients à risque thrombogène modéré (par ex. en chirurgie abdominale) : la dose recommandée de ENOXA MédiS est de 2000 UI anti-Xa (0,2 ml) ou de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) une fois par jour en injection sous-cutanée. En chirurgie générale, la première injection sera effectuée 2 heures avant l'intervention.
* Chez les patients à haut risque thrombogène (par ex. en chirurgie orthopédique) : la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) une fois par jour en injection sous-cutanée effectuée 12 heures avant l'intervention. La durée du traitement par l'énoxaparine sodique est en moyenne de 7 à 10 jours. Un traitement plus long peut être envisagé pour certains patients et le traitement sera maintenu tant qu'il y aura un risque thromboembolique et jusqu'à ce que le patient soit ambulatoire. En cas de chirurgie orthopédique, un traitement à la dose de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) une fois par jour, pendant 3 semaines suivant le traitement initial, a démontré être bénéfique.
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients alités pour une affection médicale :
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) une fois par jour par voie sous-cutanée. La durée du traitement par l'énoxaparine sodique est au minimum de 6 jours et se poursuit jusqu'au retour complet du patient au stade ambulatoire et ce, pendant une durée maximale de 14 jours.
Traitement des thromboses veineuses profondes avec ou sans embolie pulmonaire :
L'énoxaparine sodique sera administrée une fois par jour à la dose de 150 UI anti-Xa/kg ou deux fois par jour à la dose de 100 UI anti-Xa/kg par voie sous-cutanée. Chez les patients présentant des troubles thrombo-emboliques aggravés, une dose de 100 UI anti-Xa/kg deux fois par jour est recommandée. Le traitement est généralement prescrit pour une période de 10 jours. Un traitement anticoagulant par voie orale sera initié si nécessaire et le traitement par l'énoxaparine sodique sera continué jusqu'à obtention d'un effet anticoagulant thérapeutique (International Normalisation Ratio : 2 à 3).
Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q :
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI anti-Xa/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures, en association avec de l'aspirine par voie orale (100 à 325 mg une fois par jour). Le traitement sera instauré pour une période minimum de 2 jours et continué jusqu'à stabilisation clinique du patient. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours.
Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse :
La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI anti-Xa/kg. Chez les patients à haut risque hémorragique, la dose sera réduite à 50 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire double) ou à 75 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire simple). Durant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique sera pratiquée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. Cette dose est en général suffisante pour une séance de dialyse de 4 heures. En cas d'apparition d'anneaux de fibrine, une nouvelle injection de 50 à 100 UI anti-Xa/kg pourra être pratiquée.
Populations particulières :
- Sujet âgé : un ajustement de la dose n'est pas nécessaire à moins que la fonction rénale soit altérée.
- Enfant: l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez l'enfant.
- Insuffisant rénal :
• Insuffisant rénal sévère : un ajustement de la dose est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min du fait que l'exposition à l'énoxaparine sodique est augmentée chez cette population particulière. Les ajustements de doses recommandés sont les suivants doses prophylactiques 2000 UI anti-Xa une fois par jour ; doses thérapeutiques : 100 UI anti-Xa/kg une fois par Jour.
• Insuffisant rénal léger ou modéré : une surveillance clinique étroite est recommandée.
- Insuffisant hépatique: l'énoxaparine sodique devra être administrée avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques.

Mode d'administration :
L'énoxaparine sodique doit être administrée par voie sous-cutanée profonde en traitement prophylactique et curatif et par voie intravasculaire au cours de l'hémodialyse. NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE. Les seringues pré-remplies sont prêtes à l'emploi et ne doivent pas être purgées avant l'injection. L'administration sous-cutanée d'énoxaparine sodique doit être réalisée de préférence chez le patient couché, dans le tissu sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'injection proprement dite consiste à introduire l'aiguille 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.

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Mise en garde :
- Les héparines de bas poids moléculaire ne sont pas interchangeables. Leur procédé de fabrication, leur poids moléculaire, leur activité anti-Xa, leurs unités et leur dosage sont spécifiques à chacune d'entre elles. Il y a lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune de ces spécialités.
- Rachianesthésie/anesthésie péridurale :
Comme aux autres anticoagulants, des cas d'hématomes intra-rachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'énoxaparine sodique au cours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale, ayant pu entraîner une paralysie prolongée ou permanente. Afin de réduire le risque potentiel de saignement au cours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale, la mise en place du cathéter et son retrait seront effectués de préférence à distance du pic d'activité anticoagulante de l'énoxaparine sodique, soit 10 à 12 heures après administration de doses inférieures ou égales à 4000 UI anti-Xa, ou 24 heures après administration de doses plus élevées (100 UI anti-Xa/kg deux fois par jour ou 150 UI anti-Xa/kg une fois par jour). L'administration suivante devra avoir lieu au plus tôt 2 heures après le retrait du cathéter.
- Thrombocytopénie induite par l'héparine :
L'énoxaparine sodique doit être administrée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines) induite par l'héparine accompagnée ou non de thrombose.
- Procédures de revascularisation coronarienne transcutanée :
Afin de minimiser les risques de saignements lors de la procédure de revascularisation durant le traitement de l'angor instable, le cathéter d'accès vasculaire doit être maintenu en place 6 à 8 heures après administration sous-cutanée d'énoxaparine sodique. Après retrait du cathéter, la dose suivante d'énoxaparine sodique ne doit pas être administrée avant 6 à 8 heures. Les signes de saignement ou la formation d'hématomes au site de la procédure de revascularisation doivent être surveillés.
- Femmes enceintes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque de type mécanique : l'utilisation de l'énoxaparine sodique dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique n'a pas été suffisamment étudiée chez la femme enceinte porteuse d'une prothèse valvulaire cardiaque de type mécanique.
Les femmes enceintes porteuses d'une prothèse valvulaire de ce type peuvent présenter un risque accru d'accident thromboembolique.
- Tests de laboratoire :
Aux doses utilisées pour prévenir la thrombose veineuse, l'énoxaparine sodique ne modifie pas significativement le temps de saignement ni les tests de coagulation, et n'a pas d'influence sur le test d'agrégation plaquettaire ni sur la fixation du fibrinogène sur les plaquettes. A des doses plus élevées, on peut observer une augmentation du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation. Les augmentations du TCA et du temps de coagulation ne sont pas corrélées linéairement avec l'augmentation d'activité antithrombotique de l'énoxaparine sodique et par conséquent ces tests ne sont pas appropriés et fiables pour surveiller l'activité de l'énoxaparine sodique.

Précautions :
- Saignements :
Comme pour les autres anticoagulants, des saignements peuvent se produire en un quelconque site. L'énoxaparine sodique devra être administrée avec précaution dans les situations où le risque de saignement est augmenté, telles que troubles de l'hémostase, antécédents d'ulcères digestifs, accident vasculaire cérébral récent, hypertension artérielle sévère non contrôlée, rétinopathie diabétique, chirurgie neurologique ou ophtalmique récentes, ou usage simultané de médicaments agissant sur l'hémostase.
- Prothèse valvulaire cardiaque de type mécanique :
L'utilisation de l'énoxaparine sodique dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque de type mécanique n'a pas été suffisamment étudiée.
- Hémorragie chez le sujet âgé :
Aux doses prophylactiques, aucune augmentation du saignement n'a été observée chez le sujet âgé tandis qu'aux doses thérapeutiques des complications hémorragiques ont été observées, particulièrement chez le sujet âgé de 80 ans et plus. Une surveillance attentive est recommandée.
- Insuffisance rénale :
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il existe une augmentation de l'exposition à l'ENOXA MédiSparine sodique augmentant le risque de saignement. En conséquence, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, un ajustement de la dose est recommandé en cas de traitement aux doses prophylactiques et thérapeutiques. Bien qu'aucun ajustement de la dose ne soit recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, une surveillance attentive du patient est conseillée.
- Patients de faible poids :
Chez les patients de faible poids (femmes de poids < 45 kg et hommes de poids < 57 kg), une augmentation de l'exposition à l'énoxaparine sodique à des doses prophylactiques a été observée ce qui peut provoquer une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, une surveillance attentive du patient est conseillée.
- Surveillance de la numération plaquettaire :
Le risque de thrombopénie provoquée par des anticorps induits par l'héparine existe également avec les Héparines de Bas Poids Moléculaire. Si une thrombopénie survient, celle-ci apparaît généralement entre le 5ème et le 21ème jour suivant le début du traitement par l'énoxaparine sodique. Par conséquent, une surveillance de la numération plaquettaire est requise quelles que soient l'indication et la posologie administrée. Il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant traitement puis régulièrement pendant le traitement. Si une baisse significative de cette numération plaquettaire est constatée (de l'ordre de 30 à de 50% de sa valeur initiale), le traitement devra être arrêté et un autre traitement devra être instauré.

Surdosage :
Un surdosage accidentel après administration sous-cutanée, intraveineuse ou dans le circuit de dialyse extra-corporel de doses massives d'énoxaparine sodique peut entraîner des complications hémorragiques. La neutralisation peut être effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine; néanmoins, la neutralisation de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine sodique ne sera jamais complète (au maximum environ 60%). 1 mg de protamine peut être utilisé pour neutraliser l'activité anticoagulante d'environ 1 mg d'énoxaparine sodique, si celle-ci a été administrée dans les 8 heures précédentes. Une perfusion de 0,5 mg de protamine par mg d'énoxaparine sodique peut être administrée si l'énoxaparine a été administrée au-delà de 8 heures auparavant, ou si une seconde dose de protamine s'avère nécessaire, Au-delà de 12 heures après l'injection d'énoxaparine sodique, l'administration de protamine peut n'être plus nécessaire.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Chez la femme enceinte, le passage placentaire de l'énoxaparine sodique au cours du second trimestre de la grossesse n'a pas été démontré, Il n'existe aucune donnée concernant les premier et troisième trimestres de la grossesse. Comme on ne dispose pas d'études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte, l'énoxaparine sodique ne doit être administrée au cours de la grossesse que si le médecin le juge réellement nécessaire. Les femmes enceintes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque de type mécanique peuvent présenter un risque accru d'accident thromboembolique.
A titre de précaution, il est conseillé d'éviter l'allaitement au cours d'un traitement par l'énoxaparine sodique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Il est recommandé d'arrêter le traitement par l'énoxaparine sodique tout autre agent affectant l'hémostase avant d'administrer l'énoxaparine sodique à moins que strictement indiqué. Ces agents incluent les médicaments tels l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), les Anti-Inflammatoires non-stéroïdiens (voie générale) dont le kétorolac, la ticlopidine, le clopidogrel, le dextran 40 (voie parentérale), les glucocorticoïdes (voie générale), les thrombolytiques et les anticoagulants, les anti-agrégants plaquettaires dont les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa. Comme pour toutes les autres héparines de bas poids moléculaire, si une association est indiquée, l'énoxaparine sodique devra être utilisée sous surveillance clinique et biologique attentive, si nécessaire

EFFETS INDESIRABLES :

Prévenir le médecin ou le pharmacien en cas d'effet indésirables lié à l'utilisation de ce produit.
- Hémorragie : des hémorragies peuvent survenir au cours de tout traitement anticoagulant en présence de facteurs de risque associés tels lésions organiques susceptibles de saigner, procédures invasives ou usage de médicaments affectant l'hémostase. Des hémorragies importantes incluant des saignements rétro-péritonéaux et intracrâniens ont été rapportées, certains d'entre eux ont été fatals. Des cas d'hématomes intra-rachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'énoxaparine sodique au cours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale. Ces hématomes intra-rachidiens ont pu entraîner des troubles neurologiques de plus ou moins grande gravité y compris des paralysies prolongées ou permanentes.
- Thrombocytopénies : elles sont modérées et transitoires. Dans de rares cas, thrombocytopénies allergiques avec thrombose. Dans certains cas, les thromboses peuvent entraîner des complications à type d'infarctus d'organe ou d'ischémie dans les membres.
- Réactions locales : douleur, hématomes, irritation locale bénigne pouvant survenir après l'administration sous-cutanée d'énoxaparine sodique. Au site d'injection, de rares cas de nodules inflammatoires, qui ne sont pas des inclusions kystiques d'énoxaparine sodique, ont été observés. Ceux ci disparaissent rapidement et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Exceptionnellement des cas de nécrose cutanée au niveau du site d'injection ont été rapportés avec les héparines et les héparines de bas poids moléculaire. Ces réactions sont généralement précédées de purpura ou de plaques d'érythème infiltré et douloureux et nécessitent l'arrêt du traitement.
- Autres réactions: bien que rares, des réactions allergiques cutanées (éruptions bulleuses) ou affectant tout le corps (incluant des réactions anaphylactoïdes) peuvent survenir. De très rares cas de vascularites cutanées allergiques ont été rapportés. Des augmentations réversibles asymptomatiques du nombre de plaquettes et des enzymes du foie (transaminases) ont été rapportées.

CONDITIONS DE DELIVRANCE :

Liste I, uniquement sur ordonnance médicale.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :

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

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'AMM :

Spécialité	N° A.M.M.	Présentation
ENOXA MédiS® 2000 anti-Xa UI/0,2 ml	923 349 1	Boîte de 02 seringues pré-remplies
ENOXA MédiS® 4000 anti-Xa UI/0,4 ml	923 349 2	Boîte de 02 seringues pré-remplies
ENOXA MédiS® 6000 anti-Xa UI/0,6 ml	923 349 3	Boîte de 02 seringues pré-remplies
ENOXA MédiS® 8000 anti-Xa UI/0,8 ml	923 349 4	Boîte de 02 seringues pré-remplies

Fabricant et Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant :
LES LABORATOIRES MEDIS
Route de Tunis - KM 7 - BP 206 - 8000 Nabeul - Tunisie
Tel : (216) 72 23 50 06. Fax: (216) 72 23 50 16.
E-mail : contact@labomedis.com
Date de la dernière révision : 09/2019

Ceci est un médicament.
- Le médicament est un produit mais pas comme les autres.
- Le médicament est un produit qui affecte votre santé et sa consommation contraire aux instructions est dangereuse pour vous.
- Suivez strictement la prescription du médecin, la méthode d'utilisation et les instructions du pharmacien qui vous a dispensé le médicament.
- Le médecin et le pharmacien sont experts en médicaments, ses bienfaits et ses risques.
- N'interrompez pas de vous-même la période du traitement qui vous a été prescrit.
- Ne répétez pas la même prescription sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

ان هذا دواء
-الدواء مستخصر ولكن ليس كغيره من المستخصرات
-الدواء مستخصر يؤثر على صحتك واستهلاكك خلافا للتعليمات يعرضك
لخطر.
-اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها.
-تشيد تعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ومنفعه وضرره.
-لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
-لا تعد، ولا ترد عليها بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال

NO0213
V00

ENOXA MédiS® 2000 anti-Xa UI/0,2 ml - ENOXA MédiS® 4000 anti-Xa UI/0,4 ml
ENOXA MédiS® 6000 anti-Xa UI/0,6 ml - ENOXA MédiS® 8000 anti-Xa UI/0,8 ml

Enoxaparin sodium

FORMS AND PRESENTATIONS:
ENOXA MédiS 2000 UI anti-Xa /0.2 ml: Enoxaparin sodium 20 mg/0.2 ml, injectable solution, box of 02 pre-filled syringes.
ENOXA MédiS 4000 UI anti-Xa/0.4 ml: Enoxaparin sodium 40 mg/0.4 ml, injectable solution, box of 02 pre-filled syringes.
ENOXA MédiS 6000 UI anti-Xa /0.6 ml: Enoxaparin sodium 60 mg/0.6 ml, injectable solution, box of 02 pre-filled syringes.
ENOXA MédiS 8000 UI anti-Xa /0.8 ml: Enoxaparin sodium 80 mg/0.8 ml, injectable solution, box of 02 pre-filled syringes.

COMPOSITION PER PRE-FILLED SYRINGE:

	Quantity per syringe			
	ENOXA MédiS 2000 UI anti-Xa /0,2 ml	**ENOXA MédiS 4000 UI anti-Xa /0,4 ml**	**ENOXA MédiS 6000 UI anti-Xa /0,6 ml**	**ENOXA MédiS 8000 UI anti-Xa /0,8 ml**
Active compound : Enoxaparin sodium	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Excipients :	.... s.q.			
W.F.I	s.q.f. 0,2 ml	s.q.f. 0,4 ml	s.q.f. 0,6 ml	s.q.f. 0,8 ml

PHARMACOLOGICAL PROPRIETIES:
Pharmaco-therapeutic class: Antithrombotic agent/heparin group.
Enoxaparin sodium is a low molecular weight heparin with a high anti-Xa activity (100 IU/mg), and low anti-IIa or anti thrombin activity (28 IU/mg). At doses required for the various indications, Enoxaparin sodium does not increase bleeding time. At preventive doses, Enoxaparin sodium causes no notable modification of activated Partial Thromboplastin Time (aPTT). It neither influences platelet aggregation nor binding of fibrinogen to platelets.
The pharmacokinetic parameters have been studied in terms of the time course of plasma anti-Xa activity and also by anti-IIa activity at the recommended dosage ranges. The absolute bioavailability of Enoxaparin sodium after subcutaneous administration is close to 100%. The mean maximum plasma anti-Xa activity is observed 3 to 4 hours alter subcutaneous injection. Enoxaparin sodium pharmacokinetics appear to be linear over the recommended dosage ranges. Even if a difference in steady-state has been reported between single or repeated administration, this difference is expected and within the therapeutic ranges. The mean maximum plasma anti-IIa activity is observed approximately 3 to 4 hours following subcutaneous injection. Enoxaparin sodium is primarily metabolized in the liver. The elimination half-life of anti-Xa activity is approximately 4 hours after a single administration to about 7 hours alter repeated administration. Renal clearance of active fragments represents about 10% of the administered dose and total renal excretion 40% of the dose. In the elderly, since renal function is known to decline with age, the elimination may be reduced. in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), the AUC is significantly increased after repeated subcutaneous administration of 4000 anti-Xa IU once daily. In a single study, elimination rate appeared similar in patients undergoing dialysis.

THERAPEUTIC INDICATIONS:
ENOXA MédiS 2000 UI anti-Xa:
Enoxaparin sodium is indicated for:
- Prophylactic Treatment of the venous thrombo-embolic disease in surgery, at the risk moderate or high.
- Prevention of the coagulation of the circuit of extracorporal circulation during the hemodialysis.

ENOXA MédiS 4000 anti-Xa UI:
Enoxaparin sodium is indicated for:
- Prophylaxis of venous thrombo-embolic disease in surgery, at the risk moderate or high.
- Prophylaxis of venous thrombo-embolic disease in medical patients bedridden due to acute illeness:
• Cardiac insufficiency of stage III or IV of classification NYHA;
• Acute respiratory insufficiency;
• Episode of acute infection or rhumatologic affection associated at least another factor of venous risk thrombo-embolic.
- Prevention of the coagulation of the circuit of extracorporeal circulation during the hemodialysis.

ENOXA MédiS 6000 anti-Xa UI and ENOXA MédiS 8000 anti-Xa UI:
Enoxaparin sodium is indicated for:
- Curative treatment of deep vein thrombosis formed, with or without pulmonary embolism without evidence of clinical severity excluding pulmonary embolism may thrombolytic or surgical treatment.
- Treatment of unstable angina and myocardial infarction without Q wave in the acute phase, in combination with aspirin.
- Treatment of acute myocardial infarction with ST segment elevation in combination with thrombolytic therapy in eligibe or not a secondary coronary angioplasty patients.

CONTRAINDICATIONS:
Enoxaparin sodium must not be used in the following situations:
- In patients with known hypersensitivity (allergy) to either Enoxaparin sodium, heparin or other low molecular weight heparins,
- In patients with active major bleeding and conditions with a high risk of uncontrolled hemorrhage including recent hemorrhagic stroke

DOSAGE AND MODE OF ADMINISTRATION:
Strictly follow the recommended dosage unless directed otherwise by the doctor

Prophylaxis of venous thromboembolic disease in surgical patients :
- In patients with a moderate thromboembolism risk (e.g. abdominal surgery) the recommended dose of Enoxaparin sodium is 2000 anti-Xa IU (0,2 ml) or 4000 anti-Xa IU (0.4 ml) once daily by subcutaneous injection. In general surgery, the first injection should be given 2 hours before the surgical procedure.
- In patients with a high risk of thromboembolism (e.g. orthopedic surgery) the recommended dose of Enoxaparin sodium given by subcutaneous injection is 4000 anti-Xa IU (0.4 ml once daily initiated 12 hours preoperatively. Enoxaparin sodium treatment is usually prescribed for an average period of 7 to 10 days. Longer treatment duration may be appropriate in some patients and the treatment should be continued for as long as there is a risk of venous thromboembolism and until
the patient is ambulatory. Continued therapy with 4000 anti-Xa IU once daily for 3 weeks following the initial therapy has been proven to be beneficial in orthopedic surgery.

Prophylaxis of venous thromboembolic disease in medical patients :
The recommended dose of Enoxaparin sodium is 4000 anti-Xa IU (0.4 ml) once daily by subcutaneous injection. Treatment with Enoxaparin sodium is prescribed for a minimum of 6 days and continued until the return to full ambulation, for a maximum of 14 days,

Treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism :
Enoxaparin sodium can be administered subcutaneously either as a single daily injection of 150 anti-Xa IU/kg or as twice daily injections of 100 anti-Xa IU/kg. In patients with complicated thromboembolic disorders, a dose of 100 anti-Xa IU/kg twice daily is recommended. Enoxaparin sodium treatment is usually prescribed for an average period of 10 days.
Oral anticoagulant therapy should be initiated when appropriate and Enoxaparin sodium treatment should be continued until a therapeutic anticoagulant effect has been achieved (International Normalisation Ratio 2 to 3).

Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction :
The recommended dose of Enoxaparin sodium is 100 anti-Xa IU/kg every 12 hours by subcutaneous injection, administered concurrently with oral aspirin (100 to 325 mg once daily). Treatment with Enoxaparin sodium in these patients should be prescribed for a minimum of 2 days and continued until clinical stabilization. The usual duration of treatment is 2 to 8 days.

Prevention of thrombus formation in extra corporel cirrculation during hemodialysis :
The recommended dose of Enoxaparin sodium is 100 anti-Xa IU/kg. For patients with a high risk of hemorrhage, the dose should be reduced to 50 anti-Xa IU/kg for double vascular access or 75 anti-Xa IU/kg for single vascular access. During hemodialysis Enoxaparin sodium should be introduced into the arterial line of the circuit at the beginning of the dialysis session. The effect of this dose is usually sufficient for a 4-hour session. However, if fibrin rings are found, a further dose of 50 to 100 anti-Xa IU/kg may be given.

Special population :
- Elderly: No dosage adjustment is necessary, unless kidney function is impaired.
- Children: Enoxaparin sodium is not recommended in children.
- Renal impairment:
- Severe renal impairment: A dosage adjustment is required for patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), since Enoxaparin sodium exposure is significantly increased in this patient population. The following dosage adjustments are recommended: Prophylactic dose ranges: 2000 anti-Xa IU once daily; Therapeutic dose ranges: 100 anti-Xa IU/kg once daily.
- Moderate and mild renal impairment: Careful clinical monitoring is recommended.
- Hepatic impairment: Caution should be used in hepatically impaired patients.

Mode of administration :
Enoxaparin sodium should be injected by deep subcutaneous route in prophylactic and curative treatment and by intravascular route during hemodialysis.
DO NOT ADMINISTER BY THE INTRAMUSCULAR ROUTE.
The pre-filled syringes are ready-to-use. The air bubble from the syringe should not be expelled before the injection. The subcutaneous injection should preferably be made when the patient is lying down. Enoxaparin sodium is administered in the subcutaneous tissue of the anterolateral or posterolateral abdominal wall, alternately on the left and the right side. The injection itself consists in introducing the needle perpendicularly and not tangentially, throughout its entire lenglth into a fold of skin held between the thumb and index finger. The skin fold should be held throughout the injection.

WARNING AND PRECAUTIONS OF USE:
• Warning:
- Low Molecular Weight Heparins should not be used interchangeably since they differ in their manufacturing process, molecular weights, specific anti-Xa activities, units and dosage. Very careful attention and compliance with the specific instructions on use of each product are absolutely essential.
- Spinal/Epidural anesthesia:
As with other anticoagulants, there have been cases of neuraxial hematomas reported with the concurrent use of Enoxaparin sodium and spinal/epidural anesthesia resulting in long-term or permanent paralysis. These events are rare with Enoxaparin sodium dosage regimens of 4000 anti-Xa IU once daily or lower. To reduce the potential risk of bleeding during epidural or spinal anesthesia, the placement and removal of the catheter is best performed when the anticoagulant effect of Enoxaparin sodium is low: 10 to 12 hours after administration of 4000 anti-Xa IU or less daily doses of Enoxaparin sodium or 24 hours following the administration of higher doses (100 anti-Xa IU/kg twice daily or 150 anti-Xa IU/kg once daily. The subsequent administration should be given no sooner than 2 hours after catheter removal.
- Heparin-induced thrombocytopenia:
Enoxaparin sodium is to be used with extreme caution in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (decrease in blood platelets count) with or without thrombosis.
- Percutaneous coronary revascularisation procedures:
To minimize the risk of bleeding following the vascular instrumentation during the treatment of unstable angina, the vascular access sheath should remain in place for 6 to 8 hours following a subcutaneous dose of Enoxaparin sodium. The next scheduled dose should be given no sooner than 6 to 8 hours after sheath removal. The site of the procedure should be observed for signs of bleeding or hematoma formation.
- Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves:
The use of Enoxaparin sodium for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately studied. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at a higher risk for thromboembolism.
- Laboratory tests:
At doses used for prophylaxis of venous thromboembolism, Enoxaparin sodium does not influence bleeding time and global blood coagulation tests significantly, nor does it affect platelet aggregation or binding of fibrinogen to platelets. At higher doses, increases in aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) and ACT (Activated Clotting Time) may occur. Increases in aPTT and ACT are not linearly correlated with increasing Enoxaparin sodium amithrombotic activity and therefore these tests are unsuitable and unreliable for monitoring Enoxaparin sodium activity.

• Precautions of use:
- Bleeding :
As with other anticoagulants, bleeding may occur al any site. Enoxaparin sodium should be used with caution in conditions wi1h increased potential for bleeding, such as impaired hemostasis, history of peptic ulcer, recent ischemic stroke, uncontrolled severe arterial hypertension, diabetic retinopathy and recent neuro- or ophtalmologic surgery. concomitant use of medications affecting hemostasis.
- Mechanical prosthetic heart valves :
The use of Enoxaparin sodium for thromboprophylaxis in patients with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately studied.
- Hemorrhage in the elderly:
No increase in bleeding is observed in the elderly at prophylactic doses while at therapeutic doses bleeding complications may be observed particularly in patients 80 years of age and alder. Careful monitoring is recommended.
- Renal impairment:
In patients with renal impairment, there is an increase in exposure of Enoxaparin sodium which increases the risk of bleeding. Therefore, in patients with severe renal impairment, a dosage adjustment is recommended for prophylactic and therapeutic dose ranges. Although no dosage adjustment is recommended in patients with moderate and mild renal impairment, careful monitoring is advised.
- Low weight:
In low weight patients (women < 45 kg and men < 57 kg), an increase in exposure of Enoxaparin sodium with prophylactic doses has been observed which may lead to a higher risk of bleeding. Therefore, careful monitoring is recommended.
- Monitoring of platelet count:
The risk of antibody-mediated heparin-induced thrombocytopenia also exists with Low Molecular Weight Heparins. Should thrombocytopenia occur, it usually appears between the 5th and the 21st day following the beginning of Enoxaparin sodium treatment. Therefore, monitoring of platelet count level is necessary regardless of the therapeutic indication and the dosage administered. It is recommended that the platelet counts be measured before the initiation of the treatment and regularly thereafter during treatment. If a significant decrease of the platelet count (30 to 50% of the initial count, is observed. the treatment must be discontinued and the patient switched to another therapy.

• Overdose :
Accidental overdosage after intravenous, extra corporeal or subcutaneous administration of massive doses of Enoxaparin sodium may lead to bleeding complications. Neutralization can be obtained by slow intravenous injection of protamine; however the anti-Xa activity of Enoxaparin sodium is never completely neutralized (maximum about 60%). 1 mg protamine can be used to neutralize the anticoagulant effect of about 1 mg Enoxaparin sodium. if Enoxaparin sodium was administered in the previous 8 hours. An infusion of 0.5 mg protamine per 1 mg of Enoxaparin sodium may be administered if Enoxaparin sodium was administered greater than 8 hours previous to the protamine administration, or if it has been determined that a second dose of protamine is required. After 12 hours of the Enoxaparin sodium injection, protamine administration may not be required.

PREGNANCY AND LACTATION:
In humans, there is no evidence that Enoxaparin sodium crosses the placental harrier during the second trimester. There is no information available concerning the first and the third trimesters. As there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, Enoxaparin sodium should be use during pregnancy only if the doctor has established a clear need. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at a higher risk for thromboembolism.
As a precaution, lactating mothers receiving Enoxaparin sodium should be advised to avoid breast-feeding.

DRUG INTERACTIONS:
In order to ovoid possible interactions with other medicines, inform your doctor or pharmacist about any other current treatment.
It is recommended that agents which affect hemostasis should be discontinued prior to Enoxaparin sodium therapy unless strictly indicated. These agents include medications such as: acetylsalicylic acid (and derivatives); NSAIDs (general route) including ketorolac. ticlopidine. clopidogrel, dextran 40 (parenteral use), glucocorticoids (general route), thrombolytics and anticoagulants, other anti platelet aggregation agents including glycoprotein IIb/IIa antagonists. As with other low Molecular Weight Heparins, if the combination is indicated, Enoxaparin sodium should be used with careful clinical and laboratory monitoring when appropriate.

ADVERSE EFFECTS:
- Hemorrhage (bleeding): This may occur during treatment with any anticoagulants in the presence of associated risk factors such as: Organic lesions liable to bleed. invasive procedures or the use of medications affecting hemostasis (blood coagulation).
Major hemorrhage including retroperitoneal and intracranial bleeding has been reported. Same of these cases have been lethal. Cases of neuraxial hematomas with the concurrent use of Enoxaparin sodium and spinal/epidural anesthesia or spinal puncture which have resulted in varying degrees of neurologic injuries including long term or permanent paralysis have been reported.
- Thrombocytopenia: mild and transient thrombocytopenia (abnormally low platelet count level). In rare cases, immuno-allergic thrombocytopenia with thrombosis (formation of clot in the veins). In some cases thrombosis was complicated by organ infarction (tissue death by lack of oxygen) or limb Ischemia (deficiency of blood supply).
- Local reactions: Pain, hematoma (bluish marks) and mild local irritation may follow the subcutaneous injection of Enoxaparin sodium. Rarely, hard inflammatory nodules, which are not cystic enclosures of Enoxaparin sodium, have been observed at the injection site. They resolve after a few days and should not cause treatment discontinuation. Exceptional cases of skin necrosis (skin lesion including irreversible damages) at the injection site have been reported with heparins and Law Molecular Weight Heparins. These phenomena are usually preceded by purpura (small hemorragia in the skin) or erythematous plaques (red inflammatory rash), infiltrated and painful. Treatment must be discontinued.
- Others: Although rare, cutaneous (bullous eruptions) or systemic allergic reactions including anaphylactoid reactions may occur. Very rare cases of hypersensitivity cutaneous vasculitis (blood vessel inflammation) have been reported. Asymptomatic and reversible increases in platelet counts and liver enzyme levels (transaminases) have been reported.

DELIVERY CONDITIONS:
List I – Only on medical prescription.
SPECIAL PRECAUTIONS OF STORAGE:
Do not store above 25°C.

PRESENTATIONS AND M.A. NUMBERS:

Specialities	M.A.	Présentations
ENOXA MédiS® 2000 anti-Xa UI/0,2 ml	923 349 1	Box of 02 pre-filled syringes
ENOXA MédiS® 4000 anti-Xa UI/0,4 ml	923 349 2	Box of 02 pre-filled syringes
ENOXA MédiS® 6000 anti-Xa UI/0,6 ml	923 349 3	Box of 02 pre-filled syringes
ENOXA MédiS® 8000 anti-Xa UI/0,8 ml	923 349 4	Box of 02 pre-filled syringes

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer:
LES LABORATOIRES MEDIS
Tunis road - KM 7 - BP 206 - 8000 Nabeul - Tunisia
Tel : (216) 72 23 50 06. Fax: (216) 72 23 50 16.
E-mail : contact@labomedis.com
Date of the last revision : 09/2019

This is a drug
- A drug is a specific product agent.
- A drug is a product acting on your health and its use, contrary to prescriptions may be dangerous for you.
- Strictly respect the doctor's prescription and the instructions of use he has prescribed.
- Follow your pharmacist's know this drug ; its indications and contra-indications.
- Do not discontinue the drug intake by yourself during the prescription period.
- Do not repeat the prescription or increase the dosage without consulting your doctor.

KEEP ANY DRUG OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

ان هذا دواء
-الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات
-الدواء مستحضر يؤثر على صحتك وإستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
-اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها.
-تقيد بتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
-لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
-لا تعد، ولا تزد عليها بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال

NO0213
V00

MédiS