

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrFRAXIPARINE®**

nadroparine calcique pour injection (9 500 UI anti-Xa/mL)  
Seringues préremplies de 0,2 mL, 0,3 mL, 0,4 mL, 0,6 mL, 0,8 mL et 1,0 mL

### **PrFRAXIPARINE® FORTE**

nadroparine calcique pour injection (19 000 UI anti-Xa/mL)  
Seringues préremplies de 0,6 mL, 0,8 mL et 1,0 mL

anticoagulant / antithrombotique

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4

Date de révision : 16 septembre 2008

Numéro de contrôle : 123102

©2008 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®FRAXIPARINE est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE .....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE .....	38
RÉFÉRENCES .....	39
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>40</b>

**PrFRAXIPARINE®**  
nadroparine calcique pour injection (9 500 UI anti-Xa/mL)

**PrFRAXIPARINE® FORTE**  
nadroparine calcique pour injection (19 000 UI anti-Xa/mL)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants																
Injection	FRAXIPARINE® (nadroparine calcique, 9 500 UI anti-Xa/mL) seringues de verre préremplies, unidoses :	acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de calcium  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>																
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,2 mL (seringue non graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">1 900 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">jaune</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,3 mL (seringue non graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">2 850 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">vert</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,4 mL (seringue non graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">3 800 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">orange</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,6 mL (seringue graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">5 700 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">brun</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,8 mL (seringue graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">7 600 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">vert (bleu-vert)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">1,0 mL (seringue graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">9 500 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">violet</td> </tr> </table>		0,2 mL (seringue non graduée)	1 900 UI anti-Xa	jaune	0,3 mL (seringue non graduée)	2 850 UI anti-Xa	vert	0,4 mL (seringue non graduée)	3 800 UI anti-Xa	orange	0,6 mL (seringue graduée)	5 700 UI anti-Xa	brun	0,8 mL (seringue graduée)	7 600 UI anti-Xa	vert (bleu-vert)	1,0 mL (seringue graduée)
0,2 mL (seringue non graduée)	1 900 UI anti-Xa	jaune																
0,3 mL (seringue non graduée)	2 850 UI anti-Xa	vert																
0,4 mL (seringue non graduée)	3 800 UI anti-Xa	orange																
0,6 mL (seringue graduée)	5 700 UI anti-Xa	brun																
0,8 mL (seringue graduée)	7 600 UI anti-Xa	vert (bleu-vert)																
1,0 mL (seringue graduée)	9 500 UI anti-Xa	violet																
	FRAXIPARINE® FORTE (nadroparine calcique, 19 000 UI anti-Xa/mL) seringues de verre préremplies, unidoses :																	
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,6 mL (seringue graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">11 400 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">bleu verdâtre</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">0,8 mL (seringue graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">15 200 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">magenta</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">1,0 mL (seringue graduée)</td> <td style="padding-left: 20px;">19 000 UI anti-Xa</td> <td style="padding-left: 20px;">bleu «réflexe»</td> </tr> </table>	0,6 mL (seringue graduée)	11 400 UI anti-Xa	bleu verdâtre	0,8 mL (seringue graduée)	15 200 UI anti-Xa	magenta	1,0 mL (seringue graduée)	19 000 UI anti-Xa	bleu «réflexe»								
0,6 mL (seringue graduée)	11 400 UI anti-Xa	bleu verdâtre																
0,8 mL (seringue graduée)	15 200 UI anti-Xa	magenta																
1,0 mL (seringue graduée)	19 000 UI anti-Xa	bleu «réflexe»																

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FRAXIPARINE® ET FRAXIPARINE® FORTE (nadroparine calcique) sont indiqués pour :

- la prophylaxie des troubles thromboemboliques (en particulier la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire) en chirurgie générale et en chirurgie orthopédique;
- le traitement de la thrombose veineuse profonde;
- la prévention de la formation de caillots durant l'hémodialyse;
- le traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q.

FRAXIPARINE® NE PEUT ÊTRE UTILISÉ DE MANIÈRE INTERCHANGEABLE (UNITÉ POUR UNITÉ) AVEC L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE OU UNE AUTRE HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE EN RAISON DES DIFFÉRENCES DANS LES PROCÉDÉS DE FABRICATION, DANS LES DISTRIBUTIONS DES POIDS MOLÉCULAIRES, DANS LES ACTIVITÉS ANTI-Xa ET ANTI-IIa, DANS LES UNITÉS ET DANS LES POSOLOGIES. LORS DE TOUT CHANGEMENT DANS LE TRAITEMENT, IL CONVIENT DE PORTER UNE ATTENTION SPÉCIALE AUX INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE CHACUN DES PRODUITS ET DE S'Y CONFORMER STRICTEMENT.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Les personnes âgées recevant une héparine de faible poids moléculaire sont exposées à un risque accru d'hémorragie. Il est conseillé de faire particulièrement attention aux doses administrées et aux médicaments concomitants, surtout les préparations antiplaquettaires. On recommande de surveiller étroitement les patients âgés de poids faible (< 45 kg) et les patients prédisposés à une réduction de la fonction rénale.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

Ni l'innocuité ni l'efficacité de FRAXIPARINE® chez les enfants n'ont été établies.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à FRAXIPARINE® (nadroparine calcique) pour injection ou à l'un de ses constituants; ou à toute autre héparine de faible poids moléculaire et/ou à l'héparine.
- Antécédents de thrombopénie, confirmée ou soupçonnée, induite par l'héparine avec médiation immunologique (thrombopénie grave à déclenchement retardé) ou si un test d'agrégation plaquettaire *in vitro* est positif en présence de nadroparine.
- Endocardite infectieuse aiguë.
- Saignement actif ou risque accru d'hémorragie associé à des troubles de l'hémostase.
- Troubles graves de la coagulation.
- Tendance à l'hémorragie générale ou autre affection comportant un risque accru d'hémorragie.
- Lésions organiques susceptibles de saigner (comme un ulcère gastrique ou duodéal en poussée évolutive).
- Accident vasculaire cérébral hémorragique (sauf en cas d'embolies systémiques).

- Hypertension sévère non normalisée.
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique.
- Lésions ou opérations du système nerveux central, des yeux et des oreilles.
- L'anesthésie rachidienne/péridurale est contre-indiquée lorsque de fortes doses répétitives de FRAXIPARINE® (171 UI/kg une fois par jour ou 86 UI/kg deux fois par jour) sont nécessaires, en raison du risque accru d'hémorragie que cela comporte.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min chez les patients traités pour des troubles thromboemboliques, l'angine instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q.)

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**On ne doit JAMAIS administrer FRAXIPARINE® (nadroparine calciq) par voie intramusculaire.**

FRAXIPARINE® NE PEUT ÊTRE UTILISÉ DE MANIÈRE INTERCHANGEABLE (UNITÉ POUR UNITÉ) AVEC L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE OU UNE AUTRE HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE EN RAISON DES DIFFÉRENCES DANS LES PROCÉDÉS DE FABRICATION, DANS LES DISTRIBUTIONS DES POIDS MOLÉCULAIRES, DANS LES ACTIVITÉS ANTI-Xa ET ANTI-IIa, DANS LES UNITÉS ET DANS LES POSOLOGIES. LORS DE TOUT CHANGEMENT DANS LE TRAITEMENT, IL CONVIENT DE PORTER UNE ATTENTION SPÉCIALE AUX INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE CHACUN DES PRODUITS ET DE S'Y CONFORMER STRICTEMENT.

La détermination du taux d'anti-facteur Xa (anti-Xa) dans le plasma est la seule méthode permettant de surveiller l'activité de la nadroparine. Les épreuves systématiques de la coagulation ne conviennent pas à la surveillance de l'activité anticoagulante, parce qu'on n'observe en général un allongement du TCA qu'aux taux plasmatiques d'anti-facteur Xa très élevés.

Chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie, tels les personnes âgées, les insuffisants rénaux ou ceux dont le poids est trop élevé ou trop faible, les femmes enceintes et les enfants, on devrait envisager la mesure d'un taux anti-Xa environ 4 heures après l'administration de FRAXIPARINE®. Aux doses thérapeutiques, il convient en général de veiller à ce que le taux anti-Xa ne dépasse pas 1,5 UI/mL chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

### **Allergie au latex**

La protection d'aiguille de la seringue préremplie renferme du caoutchouc naturel sec (latex) pouvant causer des réactions allergiques chez les personnes qui y sont sensibles.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir TOXICOLOGIE.

### **Cardiovasculaire**

#### **Emploi en cas de coronaropathie instable**

Lorsqu'un traitement thrombolytique est jugé approprié chez des patients présentant une angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, l'utilisation concomitante d'un anticoagulant, tel FRAXIPARINE<sup>®</sup>, peut accroître le risque d'hémorragie.

#### **Emploi chez des patients ayant reçu des prothèses valvulaires cardiaques**

On a signalé des cas de thrombose aux prothèses valvulaires cardiaques chez des patients ayant reçu une héparine de faible poids moléculaire pour la thromboprophylaxie. Parmi ces patients se trouvaient des femmes enceintes, chez lesquelles une thrombose s'est traduite par un décès foetal ou maternel. Les femmes enceintes sont exposées à un risque accru de thromboembolie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes).

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Établissement des doses chez les patients de poids corporel extrême**

On n'a pas pleinement déterminé l'innocuité et l'efficacité des héparines de faible poids moléculaire chez les personnes de poids particulièrement élevé (> 120 kg) ou faible (< 45 kg). On recommande pour ces patients une surveillance clinique et de laboratoire individualisée.

#### **Hyperkaliémie**

L'héparine peut supprimer la sécrétion surrénalienne de l'aldostérone donnant lieu à l'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients présentant un taux plasmatique de potassium élevé ou qui risquent de présenter des taux plasmatiques de potassium élevés tels les patients atteints de diabète, d'insuffisance rénale chronique, présentant une acidose métabolique ou ceux prenant des médicaments pouvant causer une hyperkaliémie (par ex., des inhibiteurs de l'ECA ou des AINS).

Le risque d'hyperkaliémie semble augmenter durant le traitement mais est généralement réversible. Les taux plasmatiques de potassium devraient être mesurés chez les patients à risque.

### **Gastro-intestinal**

Il convient d'utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'ulcération gastro-intestinale.

## **Hématologique**

### **Hémorragie**

L'utilisation d'héparine non fractionnée ou d'héparine de faible poids moléculaire peut s'accompagner d'une hémorragie. Comme pour les autres anticoagulants, il convient d'utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> avec une très grande prudence chez les patients exposés à un risque accru d'hémorragie. Une telle hémorragie durant un traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup> peut se produire dans une région quelconque de l'organisme. En cas de chute inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle, il convient de rechercher la présence d'un site hémorragique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragie).

Dans le cadre de la prophylaxie ou du traitement des troubles thromboemboliques veineux et pour prévenir la formation de caillots durant l'hémodialyse, l'emploi concomitant d'aspirine, d'autres salicylates, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'agents antiplaquettaires n'est pas recommandé puisqu'ils peuvent accroître le risque de saignement. Lorsque de telles associations sont nécessaires, une étroite surveillance clinique et biologique s'impose.

Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'angine instable ou de l'infarctus du myocarde sans onde Q, FRAXIPARINE<sup>®</sup> a été administré en association avec des doses d'aspirine pouvant atteindre 325 mg par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Thrombopénie**

De rares cas de thrombopénie, parfois graves, ont été signalés pouvant être associés à une thrombose artérielle ou veineuse. Un tel diagnostic doit être envisagé dans les situations suivantes :

- thrombopénie;
- toute réduction significative du taux de plaquettes par rapport à la valeur initiale;
- aggravation de la thrombose initiale en cours de traitement;
- thrombose survenant durant le traitement;
- coagulation intravasculaire disséminée.

Dans un tel cas, on doit cesser le traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup>.

Ces effets sont probablement de nature immuno-allergique et dans le cas d'un premier traitement sont surtout signalés entre le 5<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour de traitement, mais peuvent se présenter beaucoup plus tôt en présence d'antécédents de thrombopénie liée à l'héparine.

Il faut surveiller étroitement toute thrombopénie, quel qu'en soit le degré. L'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup> peut s'accompagner de thrombopénie induite par l'héparine. On en ignore l'incidence à l'heure actuelle.

Lorsqu'une thrombopénie survient à la suite de l'administration d'une héparine (standard ou de faible poids moléculaire), la substitution d'une autre classe d'anti-thrombotiques doit être envisagée. On a signalé des cas de thrombopénie initiale se poursuivant après la substitution de nadroparine par une autre classe d'anti-thrombotiques.

Les tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* n'ont qu'une valeur limitée dans le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine.

### **Plaquettes**

En raison de la possibilité d'une thrombopénie induite par l'héparine, **il convient de déterminer la numération plaquettaire, avant d'amorcer le traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup>, puis deux fois par semaine durant tout le traitement.**

La prudence est de rigueur lors de l'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup> à un patient qui présente une thrombopénie, congénitale ou pharmacologique, ou des anomalies plaquettaires.

Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup> à des patients présentant une thrombopénie à évolution rapide ou une thrombopénie sévère (< 100 000/ $\mu$ L). Un résultat positif ou indéterminé, lors d'une recherche *in vitro* d'anticorps antiplaquettaires en présence de FRAXIPARINE<sup>®</sup>, d'une autre héparine de faible poids moléculaire et/ou de l'héparine standard, constituerait une contre-indication pour FRAXIPARINE<sup>®</sup>.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Il convient d'utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> avec prudence chez les insuffisants hépatiques.

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### **Considérations périopératoires**

#### **Hématomes rachidiens / périduraux**

On a noté des cas d'hématome intrarachidien provoquant une paralysie prolongée ou permanente, lors de l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire en association avec une anesthésie rachidienne / péridurale. Le risque d'accident est accru par l'installation à demeure d'une sonde péridurale postopératoire ou par l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs des plaquettes ou tout autre médicament affectant la coagulation. Toute intervention péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée semble aussi augmenter le risque. **N'utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> en concomitance avec une anesthésie rachidienne / péridurale que si les bienfaits thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques pour le patient (voir aussi CONTRE-INDICATIONS).**

Si FRAXIPARINE<sup>®</sup> est utilisé en concomitance avec une anesthésie, éviter toute effraction rachidienne pendant 12 heures après la dernière dose et attendre 2 heures au moins après l'anesthésie pour administrer la dose suivante. Les mêmes règles s'appliquent au retrait ou à la manipulation de la sonde. On recommande d'être très attentif à tout signe et symptôme d'atteinte

neurologique et de procéder de toute urgence au diagnostic et au traitement si de tels signes apparaissent (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Emploi dans la chirurgie du genou**

Chez les patients subissant une chirurgie du genou ayant reçu une héparine de faible poids moléculaire, le risque d'hémorragie peut être plus élevé que pour d'autres interventions orthopédiques. Il convient de noter que l'hémarthrose est une complication grave de la chirurgie du genou. La fréquence d'événements hémorragiques observée avec FRAXIPARINE<sup>®</sup> chez des patients en chirurgie orthopédique est dérivée d'études cliniques portant surtout sur des cas d'arthroplastie de la hanche. Le médecin doit peser les risques et les avantages possibles de l'intervention pour le patient avant de décider d'administrer une héparine de faible poids moléculaire à un patient de cette population.

### **Sélection des patients de chirurgie générale**

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse à la suite d'une intervention de chirurgie générale sont les suivants : antécédents de maladie thromboembolique veineuse, varices, obésité, insuffisance cardiaque, malignité, antécédent de fracture d'un os long de jambe, alitement de plus de 5 jours avant la chirurgie, durée anticipée de l'intervention supérieure à 30 minutes, être âgé de 60 ans et plus.

### **Rénal**

Il convient d'utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> avec prudence chez les insuffisants rénaux.

Il faut envisager de réduire les doses de FRAXIPARINE<sup>®</sup> pour la thromboprophylaxie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère et pour le traitement des troubles thromboemboliques, de l'angine ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (voir CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Emploi chez des insuffisants rénaux).

La nadroparine est principalement excrétée par le rein, ce qui expose davantage les patients atteints d'insuffisance rénale au médicament (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – insuffisance rénale). Les patients dont la fonction rénale est altérée sont exposés à un risque accru de saignement; c'est pourquoi ils doivent être surveillés attentivement durant le traitement.

La décision de réduire la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/min devrait être fondée sur l'évaluation du médecin quant au risque de saignement du patient par rapport au risque de thromboembolie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients dont la fonction rénale est altérée doivent être surveillés étroitement du fait que la demi-vie de l'activité anti-Xa après l'administration d'une héparine de faible poids moléculaire peut être allongée chez les patients de cette population (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Effets tératogènes : Les études animales n'ont pas démontré d'effets tératogènes ou fœtotoxiques. Toutefois, les données cliniques sont limitées concernant le passage transplacentaire de la nadroparine chez les femmes enceintes. Comme pour les autres héparines de faible poids moléculaire, on ne devrait pas utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> chez des femmes enceintes à moins que les bienfaits pour la patiente ne l'emportent sur les risques. On a signalé des cas d'anomalie congénitale chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu une héparine de faible poids moléculaire durant la grossesse. On a noté en particulier des cas d'anomalie cérébrale, d'anomalie des membres, d'hypospadias, de malformation vasculaire périphérique, de dysplasie fibreuse et d'anomalie cardiaque. On n'a pu établir aucune relation de cause à effet entre FRAXIPARINE<sup>®</sup> et ces anomalies et l'incidence de ces dernières ne semble pas plus élevée que dans la population générale.

Effets non tératogènes : Certains rapports de post-commercialisation signalent des cas de décès fœtal chez des femmes enceintes recevant une héparine de faible poids moléculaire. Le lien de causalité de ces décès n'a pas été établi. Les femmes enceintes recevant des anticoagulants, y compris FRAXIPARINE<sup>®</sup>, sont exposées à un risque accru d'hémorragie. L'hémorragie peut se produire dans une région quelconque de l'organisme et provoquer le décès du fœtus, de la mère ou des deux. Les femmes enceintes recevant FRAXIPARINE<sup>®</sup> doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Il convient d'avertir les femmes enceintes ou en âge de procréer des dangers potentiels, pour le fœtus et pour la mère, d'une administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup> durant la grossesse. Certains rapports de post-commercialisation signalent aussi des cas de thrombose aux prothèses valvulaires cardiaques chez des femmes enceintes recevant une héparine de faible poids moléculaire à des fins thromboprophylaxiques. Ces accidents ont provoqué le décès de la mère ou imposé une intervention chirurgicale.

Les femmes enceintes ayant reçu des prothèses valvulaires cardiaques semblent exposées à un risque de thromboembolie excessivement élevé. On a signalé une incidence de thromboembolie voisine de 30 % chez ces femmes, parfois malgré une administration apparemment adéquate de doses thérapeutiques d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée. Normalement, toute tentative d'anticoagulation chez ces patientes devrait être effectuée par un médecin praticien ayant reçu la formation voulue et ayant l'expérience de ce domaine clinique.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si la nadroparine est excrétée dans le lait maternel. Bon nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel et il convient donc de faire preuve de prudence si on doit administrer FRAXIPARINE<sup>®</sup> à une femme qui allaite.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Ni l'innocuité ni l'efficacité de FRAXIPARINE<sup>®</sup> chez les enfants n'ont été établies.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les personnes âgées recevant une héparine de faible poids moléculaire sont exposées à un risque accru d'hémorragie. Il est conseillé de faire particulièrement attention aux doses administrées et aux médicaments concomitants, surtout les préparations antiplaquettaires. On recommande de surveiller étroitement les patients âgés de poids faible (< 45 kg) et les patients prédisposés à une réduction de la fonction rénale.

On doit faire preuve de prudence lorsque FRAXIPARINE<sup>®</sup> est administré dans les cas suivants, en raison du risque accru d'hémorragie :

- insuffisance hépatique;
- insuffisance rénale;
- hypertension artérielle sévère;
- antécédents d'ulcère gastroduodéal ou autre lésion organique susceptible de saigner
- trouble vasculaire de la choroïdée;
- durant la période postopératoire suivant la chirurgie du cerveau, de la moelle épinière ou de l'œil.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

L'utilisation de FRAXIPARINE<sup>®</sup> peut s'accompagner d'une hausse des transaminases hépatiques et il convient d'en tenir compte lors de l'évaluation des résultats des tests de la fonction hépatique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Hépatique/biliaire).

La nadroparine n'a qu'un effet d'allongement modéré sur les temps de coagulation, tels le TCA ou le temps de thrombine. Pour la surveillance de l'effet au laboratoire, on recommande des méthodes utilisant l'activité anti-Xa. Un allongement cliniquement significatif du TCA durant une hémodialyse ou durant le traitement d'une thrombophlébite veineuse profonde aiguë par FRAXIPARINE<sup>®</sup> ne doit être considéré que comme une indication de surdosage. Toute augmentation de dose visant à allonger le TCA au même degré qu'une héparine non fractionnée pourrait causer un surdosage et une hémorragie.

FRAXIPARINE<sup>®</sup> étant administré par la voie sous-cutanée, l'activité anti-facteur Xa chez le patient ne peut pas se maintenir dans l'intervalle obtenu avec une héparine non fractionnée perfusée en intraveineuse continue durant toute la période d'administration. L'activité anti-facteur Xa maximum est atteinte 4 heures environ après l'administration sous-cutanée. Après une dose de 171 UI anti-Xa/kg, le maximum est compris entre 1,2 et 1,8 UI/mL, et après une dose de 86 UI anti-Xa/kg, entre 0,5 et 1,1 UI/mL. L'état d'équilibre est atteint le jour 6. Il convient d'administrer FRAXIPARINE<sup>®</sup> conformément aux instructions (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme pour tous les agents antithrombotiques, l'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup> s'accompagne d'un risque d'hémorragie générale. Il convient donc d'être prudent quand on utilise FRAXIPARINE<sup>®</sup> à fortes doses chez des patients récemment opérés.

Après le début du traitement, il faut surveiller attentivement les patients pour déceler toute complication hémorragique. On peut pour cela procéder régulièrement à un examen physique des

patients, à une observation minutieuse du drain chirurgical et à des mesures d'hémoglobine et d'activité anti-facteur Xa.

Aux doses prophylactiques normales, FRAXIPARINE<sup>®</sup> ne modifie pas les tests de coagulabilité globale (TCA, temps de prothrombine, temps de thrombine). Ces tests ne permettent donc pas de surveillance du traitement.

Aux doses plus fortes, il peut se produire une augmentation du TCA et du temps de coagulation activée (ACT). Il n'y a pas de corrélation linéaire entre les augmentations du TCA et de l'ACT et l'augmentation de l'activité antithrombotique de la nadroparine. Ces mesures ne sont pas fiables et ne peuvent donc servir à la surveillance de l'activité de FRAXIPARINE<sup>®</sup>.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Hémorragie**

Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques sont possibles. De petits hématomes au point d'injection sont très communs avec FRAXIPARINE<sup>®</sup> (nadroparine calcique) et se produisent avec une fréquence inférieure à 5 % aux doses faibles (prophylaxie) et supérieure à 10 % aux doses thérapeutiques plus élevées. Dans certains cas, on note aussi l'apparition de nodules fermes, n'indiquant pas un enkystement de l'héparine. Ces nodules disparaissent habituellement au bout de quelques jours. Des signes hémorragiques à divers sites sont plus fréquents chez les patients présentant d'autres facteurs de risque.

L'incidence des complications hémorragiques majeures durant un traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup> est faible et généralement semblable à celle observée avec une héparine non fractionnée. Les patients prenant FRAXIPARINE<sup>®</sup> sont exposés à un risque de complications hémorragiques graves lorsque le taux plasmatique d'anti-facteur Xa est voisin de 2,0 UI/mL. Parmi les autres facteurs de risque d'hémorragie durant un traitement par une héparine, citons les maladies concomitantes graves, la consommation chronique de fortes quantités d'alcool, l'utilisation d'inhibiteurs plaquettaires, l'insuffisance rénale, l'âge et, peut-être, le sexe féminin. Les pétéchies, ou tendance aux ecchymoses, peuvent précéder une hémorragie franche. Les saignements peuvent aller de l'hématome local mineur à l'hémorragie grave. Parmi les signes avant-coureurs, citons le saignement de nez, l'hématurie ou le méléna. Les hémorragies peuvent se produire n'importe où et peuvent être difficiles à déceler, comme c'est le cas, par exemple, d'un épanchement rétro-péritonéal. Il peut se produire aussi des hémorragies aux sites chirurgicaux. On a signalé des hémorragies importantes, en particulier rétro-péritonéales ou intracrâniennes, en association avec l'utilisation de FRAXIPARINE<sup>®</sup>, se traduisant dans certains cas par un décès.

#### **Hépatique/biliaire**

On a couramment observé une élévation significative, mais transitoire, des transaminases hépatiques (AST et ALT) avec FRAXIPARINE<sup>®</sup>. C'est une observation faite avec tous les

membres de la classe d'héparines de faible poids moléculaire, ainsi qu'avec l'héparine non fractionnée. On ignore quel est le mécanisme de cette augmentation des transaminases hépatiques. Aucune lésion irréversible du foie compatible avec cette augmentation n'a été observée. Le temps requis pour que les transaminases hépatiques reviennent à la normale après la dernière dose de FRAXIPARINE® varie suivant la dose et le patient.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Lors des études cliniques avec FRAXIPARINE®, on a signalé les taux d'hémorragie majeure ci-après. On définit une hémorragie majeure comme l'un des événements suivants : hémorragie manifeste associée à une diminution de l'hémoglobine de 2 g/dL ou plus; hémorragie nécessitant au minimum la transfusion d'une unité de concentré de globules rouges; hémorragie rétropéritonéale ou intracrânienne; hémorragie nécessitant un arrêt définitif du traitement; hémorragie aboutissant au décès.

**Tableau 1 Prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie générale**

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients avec hémorragie majeure
<b>FRAXIPARINE®</b>	1 076	9 (0,84 %)
Héparine non fractionnée	1 006	9 (0,89 %)

**Tableau 2 Prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie orthopédique**

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients avec hémorragie majeure
<b>FRAXIPARINE®</b>	205	2 (0,99 %)
Héparine non fractionnée	204	4 (1,96 %)

**Tableau 3 Traitement de la thrombose veineuse profonde**

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients avec hémorragie majeure
<b>FRAXIPARINE®</b>	312	13 (4,17 %)
Héparine non fractionnée	272	11 (4,04 %)

**Tableau 4 Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q**

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients avec hémorragie majeure
<b>FRAXIPARINE®</b>	1164	8 (0,7 %)
Héparine non fractionnée	1146	12 (1,0 %)

### **Squelette**

On a signalé que l'utilisation des héparines de faible poids moléculaire au cours de longues périodes s'accompagne du développement d'une ostéopénie.

### **Système immunitaire**

En de rares occasions, on a observé, lors de l'utilisation de FRAXIPARINE<sup>®</sup>, une thrombopénie sévère à médiation immunologique donnant lieu à une thrombose artérielle et/ou veineuse ou à une thromboembolie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombopénie et plaquettes).

Les cas de thrombopénie (parfois thrombogène), de thrombocytose, d'éruptions cutanées, de réactions allergiques et de nécrose cutanée sont rares, mais il s'en produit avec toutes les héparines de faible poids moléculaire. On a observé de rares cas de réactions d'hypersensibilité, dont l'œdème de Quincke et les réactions anaphylactoïdes avec l'héparine non fractionnée et les héparines de faible poids moléculaire. Il convient de cesser le traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup> si un patient présente une réponse allergique locale ou générale.

### **Sang et système lymphatique**

On a observé de très rares cas d'éosinophilie, qui cependant se sont montrés réversibles après l'arrêt du traitement.

### **Peau et tissu sous-cutané**

Il arrive très fréquemment qu'un petit hématome apparaisse au point d'injection. On peut observer dans certains cas la formation de nodules fermes qui n'obstruent pas le passage de l'héparine. Ces nodules disparaissent généralement au bout de quelques jours. Des réactions au point d'injection sont courantes.

Une calcinose survient rarement au point d'injection et s'avère plus fréquente chez les patients qui présentent une anomalie du bilan phosphocalcique, comme dans certains cas d'insuffisance rénale chronique.

Parmi les autres effets secondaires graves, mais peu fréquents, il faut citer la nécrose cutanée, qui se produit habituellement au point d'injection. Ce phénomène a été signalé tant avec l'héparine non fractionnée qu'avec les héparines de faible poids moléculaire. Il est précédé d'un purpura ou de taches érythémateuses infiltrées ou douloureuses, pouvant s'accompagner d'un dérangement général. Dans de tels cas, il faut cesser immédiatement le traitement.

### **Effets endocriniens**

Hypoaldostéronisme réversible induit par l'héparine pouvant s'accompagner d'une hyperkaliémie et/ou d'une hyponatrémie, particulièrement chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

### **Appareil génital**

On a observé de très rares cas de priapisme.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Il faut utiliser FRAXIPARINE<sup>®</sup> (nadroparine calcique) et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE avec prudence chez les patients recevant des anticoagulants oraux, des dextrans, des inhibiteurs plaquettaires et des agents thrombolytiques, en raison d'un risque accru d'hémorragie. À moins de contre-indication, on recommande d'utiliser l'aspirine en traitement concomitant chez les patients traités pour une angine instable ou pour un infarctus du myocarde sans onde Q (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Thromboprophylaxie en chirurgie générale**

**(9 500 UI anti-Xa/mL de FRAXIPARINE<sup>®</sup> [nadroparine calcique])**

Injection sous-cutanée quotidienne unique de 2 850 UI anti-Xa (0,3 mL) :

La première dose devrait être administrée 2 à 4 heures avant la chirurgie. Le traitement doit se poursuivre pendant 7 jours au moins. Dans tous les cas, la prophylaxie devrait se poursuivre pendant toute la période de risque et au moins jusqu'à ce que le patient soit redevenu activement ambulant ou ne soit plus exposé à un risque de thrombose veineuse profonde.

#### **Thromboprophylaxie en arthroplastie de la hanche**

**(9 500 UI anti-Xa/mL de FRAXIPARINE<sup>®</sup> [nadroparine calcique])**

Ajuster la dose sous-cutanée quotidienne unique en fonction du poids corporel du patient, de la manière suivante :

- 38 UI anti-Xa/kg administrées 12 heures avant la chirurgie (si le médecin estime que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques);
- 38 UI anti-Xa/kg administrées 12 heures après la fin de la chirurgie;
- 38 UI anti-Xa/kg ré-administrées chaque jour, jusqu'au jour 3 suivant l'opération inclusivement;
- 57 UI anti-Xa/kg administrées en postopératoire le jour 4.

Le traitement devrait se poursuivre pendant au moins 10 jours et dans tous les cas pendant toute la période de risque et au moins jusqu'à ce que le patient soit devenu activement ambulancier.

À titre d'exemple, on recommande les posologies suivantes en fonction du poids corporel du patient :

**Tableau 5**

Poids corporel	Volume de FRAXIPARINE® (9 500 UI anti-Xa/mL) par injection et par jour en utilisation postopératoire	
	Avant l'opération (si utilisé ainsi) et dose quotidienne post-opératoire jusqu'au jour 3	Au jour 4
< 50 kg	0,2 mL	0,3 mL
50 - 69 kg	0,3 mL	0,4 mL
≥ 70 kg	0,4 mL	0,6 mL

**Traitement de la thrombose veineuse profonde**

On recommande la posologie suivante :

171 UI anti-Xa/kg par voie sous-cutanée une fois par jour. Le taux plasmatique anti-Xa attendu durant le traitement par voie sous-cutanée devrait être inférieur à 0,2 UI anti-Xa/mL avant l'injection et de 1,2 à 1,8 UI anti-Xa/mL 3 ou 4 heures après l'injection. La surveillance de l'activité de la nadroparine est réalisée par dosage fonctionnel de l'activité anti-Xa 3 ou 4 heures après l'injection. La dose quotidienne maximum ne devrait pas dépasser 17 100 UI.

À titre d'exemple, on recommande les doses suivantes en fonction du poids corporel du patient :

**Tableau 6**

Poids corporel	Volume de FRAXIPARINE® FORTE (19 000 UI anti-Xa/mL) par injection, une fois par jour
40 - 49 kg	0,4 mL
50 - 59 kg	0,5 mL
60 - 69 kg	0,6 mL
70 - 79 kg	0,7 mL
80 - 89 kg	0,8 mL
≥ 90 kg	0,9 mL

Pour les patients exposés à un risque accru de saignement, on recommande une dose de 86 UI anti-Xa/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour. Le taux plasmatique d'activité anti-Xa attendu durant le traitement sous-cutané devrait être compris entre 0,2 et 0,4 UI anti-Xa/mL avant l'injection et 0,5 et 1,1 UI anti-Xa/mL 3 ou 4 heures après l'injection. La surveillance de l'activité de la nadroparine est réalisée par dosage fonctionnel de l'activité anti-Xa, 3 ou 4 heures après l'injection.

À titre d'exemple, on recommande les doses suivantes en fonction du poids corporel du patient :

**Tableau 7**

Poids corporel	Volume de FRAXIPARINE® (9 500 UI anti-Xa/mL) par injection, deux fois par jour
40 – 49 kg	0,4 mL
50 – 59 kg	0,5 mL
60 – 69 kg	0,6 mL
70 – 79 kg	0,7 mL
80 – 89 kg	0,8 mL
≥ 90 kg	0,9 mL

La surveillance de l'activité de la nadroparine est réalisée par dosage fonctionnel de l'activité anti-Xa, 3 ou 4 heures après l'injection.

Un traitement concomitant par des antagonistes de la vitamine K est habituellement instauré immédiatement. Le traitement par FRAXIPARINE® devrait se poursuivre jusqu'à ce que le ratio RIN (*Rapport international normalisé*) se trouve dans l'intervalle thérapeutique, habituellement après 5 jours au moins.

**Traitement de l'angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q  
(9 500 UI anti-Xa/mL de FRAXIPARINE®)**

FRAXIPARINE® devrait être administré par voie sous-cutanée deux fois par jour (aux 12 heures) en association avec de l'AAS jusqu'à concurrence de 325 mg par jour. La dose initiale devrait être administrée sous la forme d'un bolus i.v. de 86 UI anti-Xa/kg, suivi d'injections sous-cutanées de 86 UI anti-Xa/kg. Le taux plasmatique anti-Xa attendu durant le traitement sous-cutané devrait être inférieur à 0,4 UI anti-Xa/mL avant l'injection et à 1,2 UI anti-Xa/mL 3 ou 4 heures après l'injection. La durée habituelle du traitement est de 6 jours, avec une dose ajustée au poids corporel, comme on le montre ci-dessous:

**Tableau 8 Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q**

Poids corporel (kg)	Volume de FRAXIPARINE® (9 500 UI anti-Xa/mL)	
	Bolus i.v. initial	Injections s.c. (aux 12 heures)
< 50	0,4 mL	0,4 mL
50 - 59	0,5 mL	0,5 mL
60 - 69	0,6 mL	0,6 mL
70 - 79	0,7 mL	0,7 mL
80 - 89	0,8 mL	0,8 mL
90 – 99	0,9 mL	0,9 mL
≥ 100	1,0 mL	1,0 mL

## **Prévention de la formation de caillots durant l'hémodialyse** **(9 500 anti-Xa/mL de FRAXIPARINE®)**

Seuls les patients présentant une insuffisance rénale chronique, sans autre facteur de risque hémorragique, ont participé à l'étude clinique. Les recommandations posologiques suivantes sont destinées à cette population de patients :

- Nécessité d'optimiser la posologie pour chaque patient (les différents circuits et membranes de dialyse produisent des stimuli de coagulation différents, avec une variabilité d'un patient à un autre).
- Chez les patients ne présentant aucun risque d'hémorragie : dose unique de 65 UI anti-Xa/kg environ dans la ligne artérielle au début de chaque séance, pour les séances d'une durée maximum de 4 heures. Cette dose produit normalement un taux plasmatique anti-Xa de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI anti-Xa/mL.
- Une dose supplémentaire peut être administrée pour les séances d'une durée de plus de 4 heures.
- Lors des séances de dialyse ultérieures, les doses devraient être ajustées selon les besoins.

À titre d'exemple, on recommande les doses suivantes en fonction du poids corporel du patient :

**Tableau 9**

Poids corporel	Volume de FRAXIPARINE® (9 500 UI anti-Xa/mL)
< 50 kg	0,3 mL
50 - 69 kg	0,4 mL
≥ 70 kg	0,6 mL

Chez les patients exposés à un risque hémorragique plus élevé, on peut utiliser des demi-doses lors des séances de dialyse. Une dose plus faible supplémentaire peut être administrée durant la dialyse lorsque la séance dure plus de 4 heures. Lors des séances de dialyse ultérieures, la dose devrait être ajustée, au besoin, de manière à obtenir un taux plasmatique compris entre 0,2 et 0,4 UI anti-Xa/mL.

### **Considérations posologiques**

#### **Insuffisance rénale**

Le risque d'hémorragie augmente en présence d'insuffisance rénale. Les bienfaits et les risques doivent être soigneusement évalués avant d'administrer FRAXIPARINE® aux insuffisants rénaux.

On a montré que l'administration d'une héparine de faible poids moléculaire à des insuffisants rénaux se traduisait par un allongement de l'activité anti-Xa, en particulier lorsque l'insuffisance rénale est sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min.), produisant une augmentation du risque hémorragique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Tous les insuffisants rénaux traités par une héparine de faible poids moléculaire devraient faire l'objet d'une surveillance continue. La dose doit être individualisée et ajustée (voir les tableaux 5, 6, 7 et 8 pour connaître les doses recommandées en fonction du poids corporel). L'activité anti-Xa circulante doit être surveillée attentivement pour ajuster la dose administrée.

#### Prophylaxie des troubles thromboemboliques

Une réduction de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 mL/min).

Une insuffisance rénale modérée ou sévère est associée à une exposition accrue à la nadroparine. Les patients atteints sont exposés à un risque accru de thromboembolie et d'hémorragie.

Si une réduction de la dose est jugée appropriée par le médecin prescripteur, en tenant compte des facteurs de risque individuels d'hémorragie et de thromboembolie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 mL/min et inférieure à 50 mL/min), la dose devrait être réduite de 25 à 33 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La dose devrait être réduite de 25 à 33 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

#### Traitement des troubles thromboemboliques, angine instable ou infarctus du myocarde sans onde Q

Une réduction de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 mL/min).

Une insuffisance rénale modérée ou sévère est associée à une exposition accrue à la nadroparine. Les patients atteints sont exposés à un risque accru de thromboembolie et d'hémorragie.

Si une réduction de la dose est jugée appropriée par le médecin prescripteur, en tenant compte des facteurs de risque individuels d'hémorragie et de thromboembolie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 mL/min et inférieure à 50 mL/min), la dose devrait être réduite de 25 à 33 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

FRAXIPARINE<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE, CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **Insuffisance hépatique**

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### **Administration**

FRAXIPARINE<sup>®</sup> (nadroparine calcique) et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE sont des solutions stériles pour injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérolatérale. Les doses subséquentes doivent être administrées alternativement à gauche et à droite dans la paroi abdominale. On peut utiliser la cuisse comme site alternatif. L'aiguille doit être complètement insérée; perpendiculairement, dans un pli de peau pincée.

FRAXIPARINE<sup>®</sup> et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE pour injection doivent faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules ou de l'altération de la couleur avant leur emploi. Jeter la solution si de tels changements sont observés.

**Quand on utilise FRAXIPARINE<sup>®</sup> (9 500 UI anti-Xa/mL) ou FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE (19 000 UI anti-Xa/mL), il convient de veiller particulièrement à utiliser la bonne formulation.**

Étant donné la biodisponibilité élevée de la nadroparine calcique par la voie sous-cutanée (approximativement 98 %), l'utilisation de la voie intravasculaire n'est pas nécessaire, sauf pour l'hémodialyse. **On ne doit pas administrer FRAXIPARINE<sup>®</sup> et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE par la voie intramusculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

### **SURDOSAGE**

Un surdosage accidentel après l'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup> (nadroparine calcique) peut se traduire par des complications hémorragiques. Il faut cesser immédiatement l'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup>, du moins provisoirement, en cas de surdosage notable. Dans les cas plus graves, il convient d'administrer de la protamine.

L'effet anticoagulant de FRAXIPARINE<sup>®</sup> est inhibé par la protamine. Il peut être largement neutralisé par l'injection intraveineuse lente de sulfate de protamine. Il convient d'opter pour une dose de protamine égale à la dose de FRAXIPARINE<sup>®</sup> administrée, milligramme pour milligramme. On peut procéder à une deuxième perfusion, de 0,5 mg de protamine par mg de FRAXIPARINE<sup>®</sup>, si le TCA mesuré 2 à 4 heures après la première perfusion demeure allongé. Toutefois, même aux doses plus fortes de protamine, le TCA peut rester allongé davantage qu'avec une héparine non fractionnée. L'activité anti-facteur Xa n'est jamais complètement neutralisée (maximum de 60 % environ).

Il convient de faire particulièrement attention pour éviter un surdosage par le sulfate de protamine. L'administration de sulfate de protamine peut causer des réactions hypotensives et anaphylactoïdes sévères. En raison des réactions fatales, ressemblant souvent à l'anaphylaxie, signalées avec le sulfate de protamine, ce dernier ne doit être administré que si on dispose à proximité d'un matériel de réanimation et de traitement du choc anaphylactique.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

FRAXIPARINE® (nadroparine calcique) est une héparine de faible poids moléculaire, mélange hétérogène de chaînes de glycosaminoglycanes polysaccharidiques sulfatés. La nadroparine calcique est obtenue par la dépolymérisation de l'héparine sodique de muqueuse de porc, suivie par une extraction/purification et une transformation en sel de calcium. Le poids moléculaire moyen de la nadroparine est voisin de 4 300 daltons; 75 à 95 % des chaînes de glycosaminoglycanes ont un poids moléculaire compris entre 2 000 et 8 000 daltons. La nadroparine est composée de molécules dont certaines comportent un pentasaccharide caractérisé avec précision, qui est le site spécifique d'une liaison à forte affinité à une protéine plasmatique, l'antithrombine III (ATIII). La liaison à cette protéine provoque une inhibition accélérée du facteur Xa, mécanisme responsable pour l'essentiel de l'effet antithrombotique de la nadroparine. D'autres propriétés ne dépendant pas de l'ATIII peuvent aussi contribuer à l'activité antithrombotique, mais leur contribution relative est inconnue. Ces propriétés comprennent la stimulation de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), l'activation de la fibrinolyse par libération directe de l'activateur tissulaire du plasminogène par les cellules endothéliales et la modification des paramètres hémoréologiques (diminution de la viscosité du sang et augmentation de la fluidité membranaire des plaquettes et des granulocytes.)

### **Pharmacodynamie**

L'effet pharmacodynamique de la nadroparine semble donc essentiellement relié à son activité anti-Xa à environ 90 UI/mg (intervalle de 85 à 110 UI/mg), avec une activité anti-IIa à environ 27 UI/mg. Le rapport de l'activité anti-Xa à l'activité anti-IIa est voisin de 3,5 pour la nadroparine, contre 1 pour l'héparine. La présence de nadroparine dans la circulation sanguine n'est pas mesurée directement; on mesure plutôt son effet sur les mécanismes de la coagulation, par exemple, sur le niveau d'activité anti-Xa.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de la nadroparine a été évaluée en mesurant son activité anti-Xa.

**Tableau 10** Résumé de la pharmacocinétique moyenne (É.-T.) chez des volontaires en santé

Dose	ASC (anti-Xa UI.h/mL)	Cmax (anti-Xa UI/mL)	Tmax (heures)	T ½ (heures)
41 anti-Xa UI/kg s.c.	5,08 ± 1,22	0,61 ± 0,15	3,42 ± 1,17	3,79 ± 1,49
166 anti-Xa UI/kg 1 f.p.j. x 10 j	15,1 ± 2,3	1,34 ± 0,15	4,67 ± 1,1	11,2 ± 8,0

**Absorption :** Lors des études de pharmacocinétique, on a observé une relation linéaire entre la dose de nadroparine et l'activité anti-Xa dans le plasma. Des concentrations de pointe de nadroparine sont atteintes 3 à 6 heures après l'injection sous-cutanée. L'état d'équilibre est atteint dès le jour 6. Suivant l'injection sous-cutanée, la biodisponibilité de la nadroparine est d'environ 89 %.

L'allongement maximal du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de thrombine se produit 4 heures environ après l'administration. Après l'administration sous-cutanée de doses prophylactiques (2 850 UI) de nadroparine à des volontaires en bonne santé, le TCA et le temps de thrombine maximums n'a augmenté que de 2 secondes au bout de 4 heures, ce qui est négligeable, et le TCA était revenu à la valeur initiale dans les 8 heures. Après l'administration de doses thérapeutiques, le TCA n'était que légèrement allongé (1,2 fois la valeur témoin. Aux doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée, on vise un TCA de 1,5 à 2,5 fois la valeur témoin).

**Distribution :** Le volume moyen de distribution chez les humains est évalué à 3,59 L.

**Métabolisme :** La pharmacocinétique de la nadroparine est linéaire pour une gamme étendue de doses. La demi-vie moyenne chez les volontaires en santé varie entre environ 3,5 et 11,2 heures après l'administration sous-cutanée.

**Élimination :** Bien qu'une activité anti-Xa persiste pendant au moins 18 heures après l'injection, la demi-vie d'élimination est de 3,5 heures environ. L'élimination de la nadroparine se fait principalement par des mécanismes rénaux non saturables, bien que, selon des données récentes, il semblerait qu'un métabolisme hépatique intervienne avant l'élimination rénale.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** Ni l'innocuité ni l'efficacité de FRAXIPARINE® chez les enfants n'ont été établies.

**Gériatrie :** Dans le cadre d'une étude de petite envergure menée chez des femmes et hommes âgés présentant une fonction rénale normale ( $n = 6$  par sexe, âge variant entre 59 et 69 ans),

l'augmentation moyenne de l'activité anti-Xa et l'exposition totale étaient de 22 et 45 % supérieures respectivement à celles observées dans une étude similaire menée chez des sujets sains. La demi-vie moyenne de l'activité anti-Xa était semblable dans les deux études. La fonction rénale diminue généralement avec l'âge, l'élimination de l'activité anti-Xa de la nadroparine pouvant être plus lente chez les sujets âgés (voir Pharmacocinétique, Insuffisance rénale ci-dessous). La possibilité d'insuffisance rénale dans ce groupe d'âge doit être prise en considération et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les personnes âgées recevant une héparine de faible poids moléculaire sont exposées à un risque accru d'hémorragie. Il est conseillé de faire particulièrement attention aux doses administrées et aux médicaments concomitants, surtout les préparations antiplaquettaires. On recommande de surveiller étroitement les patients âgés de poids faible (< 45 kg) et les patients prédisposés à une réduction de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Dans une étude clinique évaluant la pharmacocinétique de la nadroparine administrée par intraveineuse chez les patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 mL/min, 10-20 mL/min, 30-50 mL/min et 75-200 mL/min), une corrélation a été observée entre la clairance de la nadroparine et la clairance de la créatinine. Par rapport aux sujets en santé, l'ASC moyenne et la demi-vie d'élimination chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 36 à 43 mL/min) ont augmenté de 52 et 39 % respectivement et la clairance plasmatique moyenne de la nadroparine a diminué à 63 % de la normale. Une importante variabilité inter-individuelle a été observée dans l'étude. Par rapport aux sujets en santé, l'ASC moyenne et la demi-vie d'élimination chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10 à 20 mL/min) ont augmenté de 95 et 112 % respectivement. La clairance plasmatique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère a diminué de 50 % par rapport à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale. Chez les sujets sous hémodialyse dont l'insuffisance rénale est sévère (clairance de la créatinine de 3 à 6 mL/min), l'ASC moyenne et la demi-vie d'élimination ont augmenté de 62 et 65 % respectivement par rapport aux sujets en santé. La clairance plasmatique chez les hémodialisés atteints d'insuffisance rénale sévère a diminué de 67 % par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance hépatique :** Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la nadroparine n'ont pas fait l'objet d'études. Comme l'insuffisance hépatique est associée à un risque accru d'hémorragie, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la nadroparine à ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Sexe :** Dans deux études menées auprès de 12 sujets en santé, hommes et femmes jeunes ou âgés, aucune différence cliniquement significative par rapport au sexe n'a été relevée dans la pharmacocinétique de la nadroparine.

**Race :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique de la nadroparine n'a pas été étudié.

**Polymorphisme génétique :** L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de la nadroparine n'a pas été étudié.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer entre 15° C et 30° C; ne pas congeler. Ne pas réfrigérer, car les injections de solution froide peuvent être douloureuses. Seringues à usage unique seulement – jeter toute portion inutilisée du produit. Ne pas mélanger avec d'autres préparations ni réutiliser.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée des enfants.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FRAXIPARINE<sup>®</sup> (nadroparine calcique, 9 500 UI anti-Xa/mL) est offert en seringues de verre jetables unidoses préremplies de :

0,2 mL (seringue non graduée)*	1 900 UI anti-Xa	jaune
0,3 mL (seringue non graduée)	2 850 UI anti-Xa	vert
0,4 mL (seringue non graduée)	3 800 UI anti-Xa	orange
0,6 mL (seringue graduée)	5 700 UI anti-Xa	brun
0,8 mL (seringue graduée)	7 600 UI anti-Xa	vert (bleu-vert)
1,0 mL (seringue graduée)	9 500 UI anti-Xa	violet

FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE (nadroparine calcique, 19 000 UI anti-Xa/mL) est offert en seringues de verre jetables unidoses préremplies de :

0,6 mL (seringue graduée)	11 400 UI anti-Xa	bleu verdâtre
0,8 mL (seringue graduée)	15 200 UI anti-Xa	magenta
1,0 mL (seringue graduée)	19 000 UI anti-Xa	bleu «réflexe»

Les seringues de 0,2 mL\*, 0,3 mL et 0,4 mL de FRAXIPARINE<sup>®</sup> sont destinées à l'administration de doses fixes. Les seringues de 0,6 mL, 0,8 mL et 1,0 mL de FRAXIPARINE<sup>®</sup> et de FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE sont graduées de manière à permettre l'ajustement de la dose administrée.

**Les boîtes contiennent 10 seringues de verre préremplies.**

\*Les seringues de 0,2 mL ne sont pas commercialisées au Canada.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Nadroparine calcique

Nom chimique : Fragments d'héparine (glycosaminoglycane).

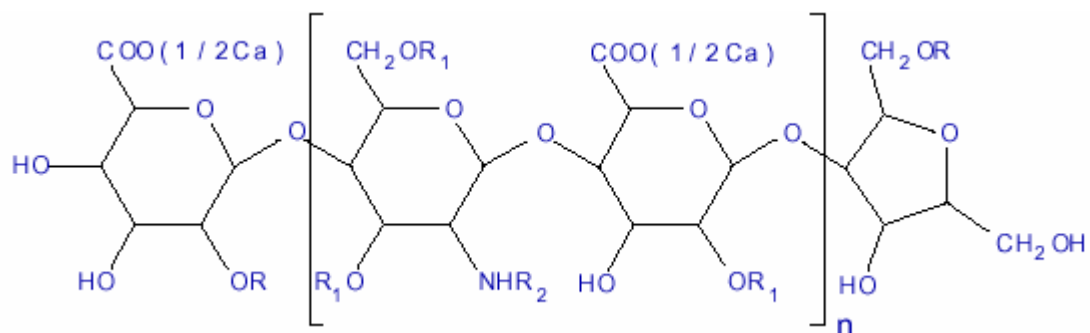
Définition de l'OMS de la nadroparine calcique :

Sel calcique d'une héparine dépolymérisée obtenue par fragmentation, par l'acide nitreux, de l'héparine extraite de la muqueuse intestinale de porc. La plupart des composés portent à l'extrémité non réductrice de leurs chaînes une molécule d'acide 2-O-sulpho- $\alpha$ -L-idopyranosuronique et à l'extrémité réductrice, un groupement 6-O-sulpho-2-5-anhydro-D-mannitol. On compte approximativement 2,1 groupements sulfate par unité disaccharidique.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Comprend des fragments d'héparine glycosaminoglycaniques de masses moléculaires variées. Le poids moléculaire moyen est voisin de 4 300 daltons; 75 à 95 % des chaînes glycosaminoglycaniques ont un poids moléculaire compris entre 2 000 et 8 000 daltons.

Formule développée :



R = SO<sub>3</sub> (1/2Ca)

R<sub>1</sub> = H ou SO<sub>3</sub> (1/2Ca)

R<sub>2</sub> = H ou SO<sub>3</sub> (1/2Ca) ou CO - CH<sub>3</sub>

n = 2 à 16 (pour 90% environ des composants)

### Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre hygroscopique blanche ou blanchâtre
Solubilités :	Très soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique 0,1 N. Pratiquement insoluble dans le méthanol, le chlorure de méthylène, l'éthanol, la diméthylformamide, l'acétone, l'acétate d'éthyle.
pH :	Nadroparine calcique : de 5,5 à 8,0 (solution aqueuse à 1,0 %)

### Composition

FRAXIPARINE<sup>®</sup> : 9 500 UI anti-Xa/mL de nadroparine calcique, eau pour injection qsp 1 mL, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de calcium pour l'ajustement du pH (entre 5,5 et 7,5).

FRAXIPARINE <sup>®</sup> FORTE : 19 000 UI anti-Xa/mL de nadroparine calcique, eau pour injection qsp 1 mL, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de calcium pour l'ajustement du pH (entre 4,5 et 7,5).
---

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **PROPHYLAXIE**

#### **Prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie générale (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**

La prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie générale a fait l'objet d'une étude de base (IVB1) réunissant 1 909 patients. L'âge des patients variait de 23 à 88 ans (âge moyen de 61 ans) dont 52 % étaient des hommes et 48 % des femmes.

**Tableau 11 Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie générale**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Ouvert, prospectif, à répartition aléatoire, comparatif, à groupe parallèle stratifié	FRAXIPARINE® par voie sous-cutanée : 7500 UI 2 heures pré-opératoire et 8 h post-opératoire; une fois par jour par la suite jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour post-opératoire  Durée : 7 jours post-opératoire	1 896	61 (23-88)	52 % hommes 48 % femmes

Cette étude de base a révélé que la prophylaxie par FRAXIPARINE® était associée, de façon statistiquement significative, à une plus faible fréquence de thrombose veineuse profonde (TVP) (27/960, 2,8 %) que la prophylaxie par héparine non fractionnée (42/936, 4,5 %) ( $p < 0,05$ ). La différence était particulièrement notable en matière de thrombose proximale, généralement considérée comme étant possiblement le plus important précurseur d'embolie pulmonaire (EP), 4 (0,4 %) chez les patients traités par FRAXIPARINE® par rapport à 13 (1,4 %) des patients traités par une héparine non fractionnée, ( $p < 0,05$ ). Dans l'étude de base, deux cas d'embolie pulmonaire ont été signalés dans le groupe sous FRAXIPARINE® par rapport à cinq dans le groupe sous héparine non fractionnée.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne les complications hémorragiques. La perte de sang intra et post-opératoire, le nombre d'hématomes et la fréquence de transfusions de volume étaient similaires dans les deux groupes. Cet essai a démontré qu'une injection sous-cutanée unique quotidienne de FRAXIPARINE® a donné lieu à une réduction significative des épisodes de TVP chez les patients recevant FRAXIPARINE® (0,3 mL par jour) par rapport à une héparine non fractionnée, avec une tolérabilité semblable (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

**Tableau 12 Résultats d'efficacité de l'étude dans la prophylaxie des épisodes thromboemboliques suivant une chirurgie générale**

Paramètre	Valeur et importance sur le plan statistique de <b>FRAXIPARINE® 7500 UI administré par voie sous-cutanée une fois par jour<sup>1</sup></b>	Valeur et importance sur le plan statistique d'héparine calcique non fractionnée <b>5000 UI administrée par voie sous-cutanée une fois par jour<sup>1</sup></b>
<b>Tous les patients traités à la suite d'une chirurgie générale</b>	<b>N = 960</b>	<b>N = 936</b>
Tous les patients évaluable		
Thrombose veineuse profonde (TVP)	27/960 2,8 % <sup>2</sup>	42/936 4,5 % <sup>2</sup>
Thrombose veineuse proximale	4/960 0,4 % <sup>3</sup>	13/936 1,4 % <sup>3</sup>
Embolie pulmonaire (EP)	2/960 0,2 % <sup>4</sup>	5/936 0,5 % <sup>4</sup>

- 1 FRAXIPARINE® a été administré 2 heures avant et 8 heures après la chirurgie puis une fois par jour pendant 7 jours. L'héparine calcique non fractionnée a été administrée 2 heures avant et toutes les 7 heures après la chirurgie jusqu'à un maximum de 7 jours.
- 2 valeur de  $p = 0,034$
- 3 valeur de  $p < 0,05$
- 4 valeur de  $p$  non disponible

### **Prophylaxie des troubles thromboemboliques suivant une chirurgie orthopédique (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**

L'étude IVB8 réunissait des patients de plus de 40 ans (entre 33 et 88 ans) dont 45 % étaient des hommes et 55 % des femmes subissant une arthroplastie totale de la hanche, une intervention très fréquente et à risque élevé. Les patients qui ont reçu une anesthésie rachidienne ont été exclus de l'étude. Au total, 409 patients ont été traités pendant  $10 \pm 1$  jours.

**Tableau 13 Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie orthopédique**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Ouvert, à répartition aléatoire, comparatif (critères d'efficacité à l'insu)	FRAXIPARINE® par voie sous-cutanée : 100 UI/kg 12 heures pré-opératoire; une fois par jour par la suite jusqu'au 3 <sup>e</sup> jour; 150 UI/kg/jour du jour 4 au jour 10 ± 1  Durée : 10 jours	409	63,3 (33-88)	45 % hommes 55 % femmes

L'incidence globale de TVP était similaire dans les groupes de traitement évaluables sur le plan de l'efficacité sous FRAXIPARINE® (13 %) et héparine non fractionnée (16 %). Toutefois, l'incidence de la TVP proximale (le précurseur d'EP le plus probable) était significativement inférieure dans le groupe évaluable sur le plan de l'efficacité de FRAXIPARINE® (3 %) que dans le groupe sous héparine non fractionnée (13 %) ( $p < 0,001$ ). En outre, l'incidence d'EP était inférieure dans le groupe sous FRAXIPARINE® (0,5 %, 1/198) par rapport au groupe sous héparine non fractionnée (2 %, 4/199 y compris un décès).

Cette étude a fourni de bons éléments de preuve que FRAXIPARINE® administré une fois par jour est plus efficace qu'une héparine non fractionnée administrée trois fois par jour dans la prévention de la TVP proximale suivant une arthroplastie totale de la hanche et ne nécessite pas un ajustement de la dose selon tout test de coagulation. Une incidence globale inférieure a été observée en matière de TVP et d'EP dans le groupe sous FRAXIPARINE®, bien que la différence n'était pas statistiquement significative. Un nombre plus élevé de cas d'EP dans le groupe sous héparine non fractionnée a été observé y compris un décès. Dans les populations étudiées, FRAXIPARINE® a semblé tout aussi bien toléré qu'une héparine non fractionnée. Le nombre d'épisodes importants ne différait pas significativement entre les deux groupes bien que l'incidence d'hémorragie et de thrombopénie était inférieure dans le groupe sous FRAXIPARINE® (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

**Tableau 14 Résultats d'efficacité de l'étude dans la prophylaxie des épisodes thromboemboliques suivant une chirurgie orthopédique**

Paramètre	Valeur et importance sur le plan statistique de FRAXIPARINE® 100 ou 150 UI/kg administré par voie sous-cutanée une fois par jour <sup>1</sup>	Valeur et importance sur le plan statistique d'une héparine non fractionnée 4000 UI/kg/h administrée par voie sous-cutanée trois fois par jour <sup>1</sup>
Tous les patients traités à la suite d'une chirurgie orthopédique	N = 205	N = 204
Tous les patients évaluables		
Thrombose veineuse profonde proximale (TVP)	5/174 2,9 % <sup>2</sup>	23/175 13,2 % <sup>2</sup>
Thrombose veineuse profonde globale	22/174 12,6 % <sup>3</sup>	28/175 16 % <sup>3</sup>
Embolie pulmonaire (EP)	1/198 0,5 % <sup>4-5</sup>	4/199 <sup>4</sup> 2,0 % <sup>4-5</sup>

- 1 FRAXIPARINE® a été administré à raison de 100 UI/kg 12 heures avant la chirurgie puis une fois par jour jusqu'au jour 3; 150 UI/kg par jour du jour 4 au jour 10 ± 1. Une héparine non fractionnée a été administrée 10 à 24 heures avant la chirurgie, 2<sup>e</sup> injection 2 heures avant la chirurgie TCA ajusté puis TCA ajusté aux jours 1 à 10 ± 1 trois fois par jour.
- 2 valeur de  $p < 0,001$
- 3 valeur de  $p = 0,45$
- 4 un cas d'EP fatal est survenu chez le groupe sous héparine non fractionnée
- 5 valeur de  $p < 0,37$

## TRAITEMENT

### Traitement des troubles thromboemboliques (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les études de base avaient pour but de traiter les EP modérées à sévères ou la TVP proximale des membres inférieurs d'origine médicale ou chirurgicale. Dans l'étude IVB13, l'âge moyen des patients dans les 4 groupes de traitement variait de 55 à 65 ans et dans les études de base IVB11 et IVB12, l'âge moyen des patients était supérieur à 60 ans.

**Tableau 15 Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques dans le traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Ouvert, comparatif, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	FRAXIPARINE® par voie sous-cutanée : 225 UI/kg/jour deux fois par jour Héparine non fractionnée par voie intraveineuse : 20 UI/kg/heure par perfusion initialement puis ajustée selon le TCA ou à l'équivalent  Durée : 10 jours	166	62 (17-92)	57 % hommes 43 % femmes
Ouvert, comparatif, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	FRAXIPARINE® par voie sous-cutanée : 225 UI/kg/jour deux fois par jour, dose ajustée selon le poids corporel  Héparine non fractionnée par voie intraveineuse : 100 UI/kg/heure par perfusion continue; dose ajustée selon le TCA  Durée : 10 jours	170	63,7 (22-87)	61 % hommes 39 % femmes
Ouvert, comparatif, à répartition aléatoire et à groupes parallèles de détermination de la dose	FRAXIPARINE® par voie sous-cutanée : Groupe 1 : 200 UI/kg deux fois par jour Groupe 2 : 200 UI/kg trois fois par jour Groupe 3: 300 UI/kg trois fois par jour  Héparine non fractionnée par voie intraveineuse : dose initiale de 50 UI/kg par voie intraveineuse puis 600 UI/kg/jour, puis ajustée selon le TCA  Durée : 14 ± 1 jours	101	60 (plage d'âge non précisée)	43 % hommes 57 % femmes

Au cours de l'étude de détermination de la dose IVB13, les doses inférieures de FRAXIPARINE® (200 UI/kg 2 f.p.j. et 200 UI/kg 3 f.p.j.) et d'héparine non fractionnée ont donné lieu à un changement significatif dans le pourcentage d'obstruction pulmonaire et dans

l'indice de Miller durant 8 jours de traitement ( $p < 0,0001$  pour chaque paramètre). L'évolution des signes cliniques associés à l'embolie pulmonaire était similaire dans ces trois groupes de traitement. Cette étude a révélé que FRAXIPARINE<sup>®</sup> est tout aussi efficace que l'héparine non fractionnée dans le traitement de l'embolie pulmonaire et que les doses de 300 UI 3 f.p.j. sont trop élevées chez ces patients. Les patients du groupe de traitement à 300 UI 3 f.p.j. ont été retirés de l'étude en raison de complications hémorragiques.

Dans les deux études de base de phase III (IVB11 et IVB12) l'efficacité du traitement a été évaluée par rapport aux scores d'Arnesen et de Marder ( $D_{10}$  et  $D_0$ ). Dans les deux études, les scores pour le traitement sous FRAXIPARINE<sup>®</sup> et l'héparine non fractionnée se sont améliorés et les patients du groupe FRAXIPARINE<sup>®</sup> ont connu un score d'amélioration significativement plus élevé que chez les patients sous héparine non fractionnée ( $p < 0,05$ ).

Dans l'étude IVB11, les résultats ont été analysés séparément pour les cas médicaux et chirurgicaux; la réduction des scores a été significative dans le sous-groupe médical mais n'a pas atteint une signification dans le sous-groupe chirurgical, probablement en raison du petit nombre de patients ( $n = 38$ ). Lorsque seuls des emplacements proximaux ont été pris en considération, l'amélioration des scores était significative pour FRAXIPARINE<sup>®</sup> ( $p = 0,0001$ ) mais pas pour l'héparine non fractionnée.

Dans l'étude IVB12, plus de patients du groupe sous héparine non fractionnée (12/85, 14 %) ont présenté des complications thromboemboliques que dans le groupe sous FRAXIPARINE<sup>®</sup> (6/85, 7 %), mais ce nombre n'a pas atteint une signification statistique. Une amélioration significative des scores de Marder a été observée dans le groupe sous FRAXIPARINE<sup>®</sup>, amélioration supérieure à celle du groupe sous héparine non fractionnée ( $p = < 0,05$ ) et moins de patients sous FRAXIPARINE<sup>®</sup> ont présenté des anomalies dans le cadre de la scintigraphie pulmonaire ( $p = < 0,05$ ).

Les données tirées de ces trois essais de base (IVB11, IVB12, IVB13) laissent supposer que la mortalité est similaire chez les patients sous FRAXIPARINE<sup>®</sup> et les patients traités par héparine non fractionnée. On a observé une tendance concernant une réduction de l'embolie pulmonaire chez les patients traités par FRAXIPARINE<sup>®</sup> dans les trois études mais ces dernières étaient de trop petite envergure pour déceler tout changement statistiquement significatif. L'incidence d'hémorragie importante est plus faible chez les patients traités par FRAXIPARINE<sup>®</sup> (200 UI/kg 2 f.p.j.) que chez les patients traités par une héparine non fractionnée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q

Dans l'étude P2628, 3468 patients ont pris part à l'étude multicentrique, comparative, à groupe parallèle et à double insu sur le traitement sous-cutané par FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 6 ± 2 jours ou 14 jours par rapport au traitement intraveineux par héparine non fractionnée. Les patients étaient âgés de 26 à 97 ans et présentaient une angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q. Le principal paramètre d'efficacité était un paramètre combiné de décès cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'angine récurrent ou réfractaire au jour 14.

**Tableau 16** Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques dans le traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Multicentrique, comparatif, à groupe parallèle, à répartition aléatoire et à double insu	FRAXIPARINE <sup>®</sup> par voie sous-cutanée et intraveineuse : 86 UI/kg en bolus intraveineux puis 86 UI/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pendant 6 ± 2 jours ou 14 jours  Durée: 3 mois	n = 3468	64,5 (26-97)	59 % hommes 41 % femmes

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être décelée dans l'incidence du paramètre principal combiné de décès cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'angine réfractaire ou récurrent au jour 14 entre le groupe sous héparine non fractionnée (18,1 %), groupe traité par FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 6 jours (17,8 %) et groupe traité par FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 14 jours (20,0 %) ( $p = 0,33$ ). Aucun avantage additionnel n'a été observé lorsque le traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup> s'est poursuivi jusqu'à 14 jours.

Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative dans les trois groupes pour les autres paramètres secondaires (décès cardiaque, infarctus du myocarde fatal et non fatal, issue combinée de décès toutes causes confondues et infarctus du myocarde non fatal, angine réfractaire, angor récurrent, interventions de revascularisation ou revascularisation d'urgence).

La comparaison des données d'innocuité au jour 14 entre le groupe traité par FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 6 jours et par l'héparine non fractionnée ont montré une incidence similaire des hémorragies importantes et une incidence légèrement plus faible d'effets indésirables pour lesquels un lien avec le médicament à l'étude n'a pas été exclu (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On a observé, de façon statistiquement significative, un plus grand nombre d'hémorragies importantes dans le groupe traité par la nadroparine pendant 6 jours au jour 14 et au mois 3. On a aussi observé un plus grand nombre d'effets indésirables statistiquement significatif au niveau du système « plaquettes, saignement et troubles de coagulation » dans le

groupe traité par FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 14 jours que dans le cas des traitements de plus courte durée ( $p < 0,001$ ) dans les deux cas.

### Efficacité de FRAXIPARINE<sup>®</sup> par injection dans l'angine instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q

**Tableau 17** Résumé des épisodes cardiaques combinés<sup>2</sup>

Paramètre	Valeur et importance sur le plan statistique de FRAXIPARINE <sup>®</sup> administré par voie sous-cutanée 86 UI/kg 2 f.p.j. <sup>1</sup> 6 ± 2 jours	Valeur et importance sur le plan statistique de FRAXIPARINE <sup>®</sup> administré par voie sous-cutanée 86 UI/kg 2 f.p.j. <sup>1</sup> 14 jours	Valeur et importance sur le plan statistique de d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse 1250 UI/h perfusion 6 ± 2 jours
<b>Tous les patients traités</b>	<b>N = 1166</b>	<b>N = 1151</b>	<b>N = 1151</b>
Tous les patients évaluable			
Jour 6	161/1164 13,8 % -1,1 % (-4,0 % - 1,8 %)³	182/1151 15,8 % 0,9 % (-2,1 % - 3,8 %)⁴	171/1146 14,9 %
Jour 14	207/1164 17,8 % -0,3 % (-3,4 % - 2,8 %)³	230/1149 20,0 % 1,9 % (-1,3 % - 5,1 %)⁴	207/1144 18,1 %
Mois 3	257/1150 22,3 % 0,1 % (-3,3 % - 3,5 %)³	300/1145 26,2 % 4,0 % (0,4 % - 7,5 %)⁴	252/1133 22,2 %

<sup>1</sup> FRAXIPARINE<sup>®</sup> 86 UI/kg en bolus intraveineux, puis 86 UI/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pendant 6 ± 2 jours ou 14 jours; héparine non fractionnée 5000 UI en bolus intraveineux, puis perfusion intraveineuse initiale de 1250 UI/h, puis ajustée au TCA pendant 6 ± 2 jours

<sup>2</sup> Le paramètre d'efficacité principal d'épisodes cardiaques combinés comprenait le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'angine réfractaire ou la récurrence d'une angine instable

<sup>3</sup> Différence absolue (entre FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 6 jours et héparine non fractionnée) et IC à 95 % dans les épisodes cardiaques combinés

<sup>4</sup> Différence absolue (entre FRAXIPARINE<sup>®</sup> pendant 14 jours et héparine non fractionnée) et IC à 95 % dans les épisodes cardiaques combinés

## PRÉVENTION

### Prévention de la coagulation durant l'hémodialyse

La coagulation sanguine dans la circulation extracorporelle (CEC) peut être évitée par l'administration d'héparine standard avec la dose bolus initiale et doit généralement être complétée par des doses de bolus additionnelles ou une perfusion continue. La demi-vie plus longue de la nadroparine signifie que ce désavantage peut être surmonté. La prévention de la coagulation durant l'hémodialyse a fait l'objet de deux études de base menées auprès de 109 patients.

La nature des populations de patients dans les études IVB15 et IVB16 était similaire et portait sur des patients présentant une insuffisance rénale stable et chronique subissant une hémodialyse chronique et intermittente. L'âge moyen de ces populations était similaire, 55 et 54 ans dans les études IVB15 et IVB16 respectivement. Dans ces études, le critère d'efficacité principal était l'absence de caillots dans la circulation extra-corporelle et la qualité de la restitution sanguine.

**Tableau 18** Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques dans la prévention de la coagulation durant l'hémodialyse

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Ouvert, comparatif, à répartition aléatoire, stratifié	FRAXIPARINE <sup>®</sup> par voie intraveineuse : 150 UI/kg si l'hématocrite ≤ 30 %; 200 UI/kg si > 30 %; puis dose ajustée selon le sujet  Durée : 26 semaines	101	54 (20-79)	60 % hommes 40 % femmes

L'étude de détermination de la dose IVB15 a évalué la survenue de caillots dans la circulation extra-corporelle (filtre, piège à bulles, lancette) exprimant le degré qualitatif de restitution sanguine. La plus faible dose de nadroparine (5000 UI) a donné lieu à une piètre issue et une restitution sanguine alors que 10 000 et 15 000 doses anti-Xa UI, comme l'héparine non fractionnée, ont été associées à des issues satisfaisantes. La dose de 15 000 UI a semblé réduire la formation de fibrine. Cette étude appuie la posologie d'au moins 10 000 UI administrée comme simple bolus au début d'une séance de dialyse de 4 heures, sans égard au poids du patient.

Dans l'étude IVB16, des nombres similaires de patients dans les groupes traités par FRAXIPARINE<sup>®</sup> et par héparine non fractionnée ont complété l'étude de 26 semaines sans présenter de coagulation pertinente sur le plan clinique ou d'épisodes de saignement. La qualité de restitution sanguine à la session des semaines 4, 13 et 26 était similaire dans les deux groupes de traitement. La comparaison des groupes de traitement aux semaines 4, 13 et 26 pour les caillots visibles dans la circulation extra-corporelle n'a montré aucune différence pour les centres individuels. Toutefois, pour les données compilées à la semaine 13, un plus grand nombre de

patients traités par FRAXIPARINE® que ceux traités par une héparine non fractionnée ont présenté des caillots ( $p = 0,04$ ). On n'a observé aucune différence significative dans la qualité de la restitution entre les strates hématocrite, ce qui laisse supposer que FRAXIPARINE® aux doses administrées, est aussi efficace qu'une héparine non fractionnée pour maintenir la qualité de la restitution dans la circulation extra-corporelle.

Les données tirées de ces deux études laissent supposer qu'une dose de bolus unique de FRAXIPARINE® administrée avant une séance d'hémodialyse est un traitement antithrombotique efficace et bien toléré. Pour les plus importants épisodes d'innocuité de décès, d'hémorragie et de thrombopénie, FRAXIPARINE® ne différaient pas significativement de l'héparine non fractionnée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les doses doivent être adaptées aux besoins du patient selon le poids, les taux d'hématocrites, le type de membrane à dialyse, l'administration d'héparine pour faire les injections dans la circulation extra-corporelle, le risque hémorragique et l'expérience antérieure avec une héparine non fractionnée.

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

**Tableau 19**

Tests	Résultats et conclusions																								
<i>Études in vitro</i>																									
Effets anticoagulant et antiprotéase <i>in vitro</i> de la nadroparine. Neutralisation par la protamine. 1) Temps de céphaline activée (TCA) 2) Temps de thrombine (TT) 3) Heptest 4) Dosage anti-Xa amidolytique 5) Dosage anti-IIa amidolytique  Plasma : humain, primate, lapin, rat.	Tests de coagulation, dosages anti-Xa et anti-IIa amidolytiques : les plasmas normaux d'humain et de singe avaient une activité similaire après l'ajout de nadroparine par rapport aux plasmas de lapin et de rat. L'activité plasmatique de la nadroparine augmentait en fonction de la concentration, mais moins que celle de l'héparine. Seule l'activité anti-IIa était neutralisée par la protamine. Par rapport à l'héparine, la nadroparine n'a pas modifié notablement le TCA. La protamine a complètement neutralisé les effets de la nadroparine et de l'héparine sur le temps de thrombine. Heptest : l'activité antiprotéase de la nadroparine était similaire à celle de l'héparine, quoique moins intense. Dans le cas de la nadroparine, on a constaté uniquement une légère neutralisation par la protamine. Toutes les activités <i>in vitro</i> de l'héparine, sauf l'activité Xa amidolytique, étaient complètement neutralisées pour un rapport protamine/héparine de 2.																								
<i>Études in vivo</i>																									
Effet de la nadroparine sur un saignement (i.v., s.c.). Neutralisation par la protamine.  - rat, extrémité distale de la queue	<u>Temps de saignement de la queue sectionnée (secondes) :</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Composé</th> <th>Dose (mg/kg)</th> <th>NaCl</th> <th>Protamine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Témoin ---</td> <td>355</td> <td>531</td> <td></td> </tr> <tr> <td>nadroparine</td> <td>2 i.v.</td> <td>272</td> <td>341</td> </tr> <tr> <td>héparine</td> <td>2 i.v.</td> <td>677*</td> <td>406</td> </tr> <tr> <td>nadroparine</td> <td>2,5 s.c.</td> <td>255</td> <td>356</td> </tr> <tr> <td>héparine</td> <td>2,5 s.c.</td> <td>324</td> <td>405</td> </tr> </tbody> </table> * significatif, $p < 0,05$ Seule l'héparine a prolongé le temps de saignement de la queue de rat malgré la	Composé	Dose (mg/kg)	NaCl	Protamine	Témoin ---	355	531		nadroparine	2 i.v.	272	341	héparine	2 i.v.	677*	406	nadroparine	2,5 s.c.	255	356	héparine	2,5 s.c.	324	405
Composé	Dose (mg/kg)	NaCl	Protamine																						
Témoin ---	355	531																							
nadroparine	2 i.v.	272	341																						
héparine	2 i.v.	677*	406																						
nadroparine	2,5 s.c.	255	356																						
héparine	2,5 s.c.	324	405																						

Tests	Résultats et conclusions																																
<p>Activité antithrombotique chez le lapin et effet sur le temps de saignement chez le rat de 4 lots distincts de nadroparine (s.c.).</p>	<p>protamine.</p> <p><u>Lapin</u> : les effets antithrombotiques des 4 lots distincts de nadroparine étaient comparables à 76 et à 114 UI/kg anti-Xa s.c. dans le modèle expérimental de Wessler chez le lapin. Les légères différences observées n'étaient pas statistiquement ni biologiquement significatives.</p> <p><u>Rat</u> : les effets des 4 lots distincts de nadroparine sur le temps de saignement étaient comparables chez le rat. Les différences n'étaient pas biologiquement ni statistiquement significatives.</p> <p>L'activité antithrombotique de l'héparine calcique était comparable à celle des 4 lots de nadroparine à 57 UI/kg; elle était plus élevée à 76 et à 114 UI/kg. Elle prolongeait le temps de saignement plus que tous les lots de nadroparine (résultat statistiquement significatif).</p>																																
<p>Effets antithrombotiques de la nadroparine sur un modèle de thrombose à stase modifié (i.v., s.c.) chez le lapin. Neutralisation par la protamine. (Modèle Wessler de thrombose modifié – thrombose induite par injection d'un concentré du complexe prothrombinique, injection de venin de vipère de Russell et ligature des veines jugulaires).</p>	<p><u>Voie i.v.</u> : inhibition de la thrombose dépendant de la dose, significative aux doses plus élevées seulement. L'activité anti-Xa (test colorimétrique, Heptest) est prolongée, l'activité anti-IIa aussi, quoique moins. L'effet de l'héparine (25 à 100 µg/kg) est plus accentué.</p> <p>La protamine a neutralisé complètement le potentiel antithrombotique de l'héparine et partiellement celui de la nadroparine.</p> <p><u>Voie s.c.</u> : la nadroparine et l'héparine sont d'efficacité égale. Dans ce cas aussi, la neutralisation par la protamine était complète pour l'héparine, mais pas pour la nadroparine.</p> <p><u>Changements biologiques</u> : ils dépendaient du dosage et, en partie, de la voie d'administration. En général, l'activité anti-Xa était moins neutralisée que les dosages de coagulation. Pour les deux agents, la corrélation entre tests et % d'inhibition de la thrombose était faible.</p>																																
<p>Effet de FRAXIPARINE® sur le saignement (i.v., s.c.). Neutralisation par la protamine. - oreille de lapin</p>	<p>Perte de sang (densité des globules rouges x 10<sup>9</sup> / L)</p> <table border="1" data-bbox="464 1331 1214 1629"> <thead> <tr> <th>Composé</th> <th>Dose (mg/kg)</th> <th>NaCl</th> <th>Protamine (2 mg/kg i.v.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Témoin</td> <td>---</td> <td>0,10</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">nadroparine</td> <td>1 i.v.</td> <td>0,27</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>2 i.v.</td> <td>0,30</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>3 i.v.</td> <td>0,84*</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>3 s.c.</td> <td>0,18</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>héparine</td> <td>1 i.v.</td> <td>0,41</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">héparine</td> <td>2 i.v.</td> <td>0,82*</td> <td>0,36*</td> </tr> <tr> <td>3 i.v.</td> <td>0,16</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <p>* significatif, <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>La nadroparine a produit une augmentation de la perte de sang dépendant de la dose, significative à 3 mg/kg i.v. Faibles corrélations avec l'activité circulante anti-Xa et anti-IIa <i>ex vivo</i>. Des quantités équigravimétriques de protamine ont été nécessaires pour empêcher la perte de sang. La perte de sang était plus importante avec l'héparine. Aucun des agents n'a modifié la perte de sang à 3 mg/kg s.c., bien qu'une activité <i>ex vivo</i> ait été observée. La protamine a neutralisé les activités anti-Xa et anti-IIa de l'héparine, mais seulement l'activité anti-IIa de la nadroparine.</p>	Composé	Dose (mg/kg)	NaCl	Protamine (2 mg/kg i.v.)	Témoin	---	0,10	0,04	nadroparine	1 i.v.	0,27	---	2 i.v.	0,30	0,06	3 i.v.	0,84*	---	3 s.c.	0,18	---	héparine	1 i.v.	0,41	---	héparine	2 i.v.	0,82*	0,36*	3 i.v.	0,16	---
Composé	Dose (mg/kg)	NaCl	Protamine (2 mg/kg i.v.)																														
Témoin	---	0,10	0,04																														
nadroparine	1 i.v.	0,27	---																														
	2 i.v.	0,30	0,06																														
	3 i.v.	0,84*	---																														
	3 s.c.	0,18	---																														
	héparine	1 i.v.	0,41	---																													
héparine	2 i.v.	0,82*	0,36*																														
	3 i.v.	0,16	---																														

Tests	Résultats et conclusions
Évolution de l'effet anticoagulant <i>ex vivo</i> de l'héparine (s.c., i.v.) ou de FRAXIPARINE® et neutralisation <i>in vivo</i> par la protamine chez <i>Macaca mulatta</i> .	<p><b>Voie i.v. :</b> L'héparine et la nadroparine ont toutes deux exercé d'importants effets anticoagulant et antiprotéase (l'héparine avait un effet plus puissant). Le degré de neutralisation de ces effets par la protamine variait parallèlement aux dosages. Les ASC étaient généralement plus importantes pour la nadroparine que pour l'héparine; cette dernière était plus facilement neutralisée que la nadroparine.</p> <p><b>Voie s.c. :</b> La nadroparine a eu une activité plus puissante et plus durable que l'héparine (anti-Xa et Heptest). La neutralisation par la protamine était plus faible qu'après l'administration i.v. L'héparine était toujours plus facilement neutralisée que la nadroparine.</p>

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les doses létales médianes (DL<sub>50</sub>) de nadroparine après l'administration i.v. chez le rat et le lapin sont supérieures à 1 000 mg/kg pour les mâles et pour les femelles. Les DL<sub>50</sub> de FRAXIPARINE après administration s.c. chez le rat et le lapin sont supérieures à 1 000 mg/kg et à 200 mg/kg, respectivement. (Les posologies cliniques sont inférieures à 3 mg/kg/jour.)

### Toxicité chronique

L'administration quotidienne de nadroparine (2,5, 10 ou 40 mg/kg/jour) par voie s.c. à des rats durant une période de 26 semaines a provoqué une réaction hémorragique locale chez les animaux recevant plus de 10 mg/kg/jour. Les modifications des profils hématologiques et biochimiques étaient conformes à l'activité pharmacologique de la nadroparine; il n'y a eu aucun résultat inattendu. On n'a observé aucune diminution de la teneur des os en calcium. La dose sans effet était de 2,5 mg/kg/jour.

Chez les chiens ayant reçu des doses s.c. répétées de nadroparine (2,5, 10 ou 40 mg/kg/jour), on a observé des hématomes importants à la dose de 40 mg/kg/jour. Chez les chiens ayant reçu de la nadroparine par voie i.v. pendant 26 semaines (5, 15 ou 50 mg/kg/jour), aucun effet toxicologique significatif n'est apparu; les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec l'héparine non fractionnée. On a constaté une augmentation de la masse hépatique, mais celle-ci ne s'accompagnait d'aucun changement morphologique.

### Études sur la reproduction

On a administré à des rats par voie s.c. des doses quotidiennes de 0, 2,5, 10 et 40 mg/kg/jour de nadroparine. On n'a observé aucun effet sur la fertilité ni sur l'accouplement. On n'a constaté aucun effet lié au traitement sur le développement, la fertilité et la performance de reproduction de la génération F<sub>1</sub>, ni aucun effet sur la génération F<sub>2</sub>, hormis une diminution de la prise de poids et un retard dans certains tests de développement chez les petits des femelles ayant reçu 40 mg/kg/jour (une dose équivalente à environ 4 500 UI/kg). Aux doses de nadroparine calcique provoquant des signes de toxicité maternelle (40 mg/kg/jour), aucun effet tératogène n'a été observé, ni chez le rat, ni chez le lapin.

## RÉFÉRENCES

1. Barradell LB, Buckley MM. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1992; 44(5):858-888.
2. Beguin S, Wielders S, Lormeau JC, Hemker HC. The mode of action of CY216 and CY222 in plasma. *Thromb Haemost* 1992; 67(1):33-41.
3. Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost* 1998; 79(5):897-901.
4. Clagett GP, Anderson FA, Jr., Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108(4 Suppl):312S-334S.
5. Davis R, Faulds D. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs Aging* 1997; 10(4):299-322.
6. German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111(2):110-120.
7. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; 74(1):360-363.
8. Steinbach G, Bosc C, Caraman PL, Azoulay E, Olry L, d'Azemar P *et al.* [Use in hemodialysis and hemofiltration of CY 216 (Fraxiparine) administered via intravenous bolus in patients with acute and chronic renal insufficiency with and without hemorrhagic risk]. *Nephrologie* 1990; 11(1):17-21.
9. Van Heereveld H, Laan R, Van Den HF, De Waal MM, Novakova I, Van De PL. Prevention of thrombosis with (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36(suppl 1):188.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr<sup>®</sup>FRAXIPARINE<sup>®</sup>**  
**nadroparine calcique pour injection (9 500 UI anti-Xa/mL)**  
**Pr<sup>®</sup>FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE**  
**nadroparine calcique pour injection (19 000 UI anti-Xa/mL)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de FRAXIPARINE<sup>®</sup> et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FRAXIPARINE<sup>®</sup> et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

FRAXIPARINE<sup>®</sup> sert à empêcher la coagulation du sang aux mauvais endroits après une intervention chirurgicale ou pendant une hémodialyse, et aussi à dissoudre des caillots de sang obstruant des vaisseaux sanguins.

##### Les effets de ce médicament :

FRAXIPARINE<sup>®</sup> est un type de médicament appelé héparine de faible poids moléculaire. Il agit en retardant le processus qui permet la coagulation du sang. Le sang reste fluide, ce qui empêche la formation de caillots qui risqueraient d'obstruer des vaisseaux sanguins. FRAXIPARINE<sup>®</sup> agit en inhibant la formation de thrombine dans le corps. La thrombine est un élément d'origine naturelle de votre sang qui contribue à sa coagulation.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Nadroparine calcique

##### La présentation :

FRAXIPARINE<sup>®</sup> (nadroparine calcique, 9 500 UI anti-Xa/mL) est offert en seringues de verre jetables unidoses préremplies de :

0,2 mL (seringue non graduée)*	1 900 UI anti-Xa	jaune
0,3 mL (seringue non graduée)	2 850 UI anti-Xa	vert
0,4 mL (seringue non graduée)	3 800 UI anti-Xa	orange
0,6 mL (seringue graduée)	5 700 UI anti-Xa	brun
0,8 mL (seringue graduée)	7 600 UI anti-Xa	vert (bleu-vert)
1,0 mL (seringue graduée)	9 500 UI anti-Xa	violet

FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE (nadroparine calcique, 19 000 UI anti-Xa/mL) est offert en seringues de verre préremplies, unidoses de :

0,6 mL (seringue graduée)	11 400 UI anti-Xa	bleu verdâtre
0,8 mL (seringue graduée)	15 200 UI anti-Xa	magenta
1,0 mL (seringue graduée)	19 000 UI anti-Xa	bleu «réflexe»

\* Les seringues de 0,2 mL ne sont pas disponibles au Canada.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Avant de commencer le traitement, vous devez informer votre médecin si vous souffrez ou avez déjà souffert de graves problèmes médicaux car ces derniers pourraient modifier l'action de la FRAXIPARINE<sup>®</sup>.

Si vous présentez actuellement ou si vous avez déjà présenté l'une des affections suivantes, il est nécessaire que vous en avisiez votre médecin avant le début du traitement :

- allergie à FRAXIPARINE<sup>®</sup> ou à l'un de ses ingrédients ou à d'autres héparines de faible poids moléculaire ou à l'héparine standard;
- antécédents de thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes dans le sang);
- infection bactérienne du cœur (endocardite bactérienne);
- saignement actif ou toute autre maladie pouvant être liée à un risque accru de saignement;
- trouble majeur de la coagulation (diathèse hémorragique, hémophilie);
- saignement attribuable à un ulcère gastrique ou duodénal (ulcère à l'estomac ou saignement intestinal);
- antécédents d'hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau ou pressant contre le cerveau);
- hypertension artérielle;
- troubles de la rétine de l'oeil dus au diabète ou à une hémorragie;
- lésions ou chirurgie au niveau du système nerveux central (cerveau ou colonne vertébrale), des yeux ou des oreilles;
- graves problèmes rénaux, à moins que l'on vous ait prescrit FRAXIPARINE<sup>®</sup> pour prévenir la formation de caillots.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Certains médicaments peuvent augmenter l'effet de FRAXIPARINE<sup>®</sup> sur la coagulation du sang. Il est donc important de signaler à votre médecin tous les médicaments que vous prenez.**

**Vous devez absolument vous conformer aux instructions de votre médecin ou de l'infirmière quand vous utilisez FRAXIPARINE<sup>®</sup>. Ne vous faites que les injections prescrites et ce durant toute la période spécifiée par le médecin.**

**Durant votre traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup>, ne prenez que les médicaments prescrits par votre médecin.**

**Si vous devez consulter un autre médecin ou un dentiste pendant votre traitement par FRAXIPARINE<sup>®</sup>, il faut absolument que vous l'informiez du fait que vous recevez FRAXIPARINE<sup>®</sup>.**

**FRAXIPARINE<sup>®</sup> ne doit pas être administré par voie intramusculaire.**

**Avant de commencer à prendre FRAXIPARINE<sup>®</sup>, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous souffrez ou avez déjà souffert de l'une des affections suivantes :**

- Prothèses valvulaires cardiaques;
- Maladie cardiaque, y compris angine ou récente crise cardiaque;
- Si vous prenez des médicaments contenant de l'AAS (par ex., Aspirine<sup>®</sup>) ou d'autres médicaments pour réduire la coagulation du sang comme la warfarine ou des AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation au niveau des muscles et des articulations) notamment les médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Toute autre maladie susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie (comme une récente chirurgie ou un ulcère d'estomac);
- Troubles du foie ou des reins;
- Si vous êtes allergique au latex.

**Grossesse et allaitement :** Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, vous devez en informer votre médecin afin qu'il puisse évaluer les risques pour votre enfant et vous.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec FRAXIPARINE<sup>®</sup> englobent : autres anticoagulants (anticoagulants oraux), inhibiteurs des plaquettes, agents thrombolytiques ou AAS (par ex., Aspirine<sup>®</sup>). Dites à votre médecin ou à votre pharmacien que vous prenez ces médicaments si c'est le cas.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

### **Mode d'administration de FRAXIPARINE<sup>®</sup>**

FRAXIPARINE<sup>®</sup> est un médicament d'ordonnance et doit être

utilisé de la manière prescrite. Il est administré par injection sous-cutanée (s.c.), ce qui signifie que l'injection est pratiquée juste sous la peau. Pendant votre séjour à l'hôpital, votre médecin ou une infirmière effectuera votre première injection de FRAXIPARINE<sup>®</sup> dans les 24 heures suivant l'opération.

Une fois que vous serez rentré(e) chez vous, il se peut que vous deviez continuer les injections de FRAXIPARINE<sup>®</sup>.

### **Instructions d'auto-injection de FRAXIPARINE<sup>®</sup> :**

Votre médecin peut vous demander de continuer les injections de FRAXIPARINE<sup>®</sup> chez vous pendant quelques jours. Si c'est le cas, un professionnel de la santé vous montrera comment vous administrer vous-même vos injections de FRAXIPARINE<sup>®</sup>, avant

votre sortie de l'hôpital. Il est très important que vous suiviez exactement ses instructions. Et surtout, si vous avez des questions, n'hésitez pas à demander les explications désirées à votre médecin ou à l'infirmière.

### **Comment retirer l'emballage**

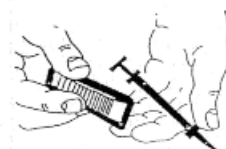
Pour éviter d'endommager la seringue, procédez de la manière suivante :

- Pour séparer les seringues emballées, pliez avec précaution l'emballage double, entre les seringues, d'un côté puis de l'autre, à plusieurs reprises, puis détachez les deux parties de l'emballage en tirant de manière uniforme depuis l'extrémité où se trouvent les pistons.
- Pour retirer la seringue de son emballage individuel de plastique, détachez délicatement le papier protecteur (en commençant du côté du piston) et enlevez-le complètement. Ensuite, faites rouler la seringue dans la paume de votre main (figures 1 et 2).

Figure 1. Détacher le papier protecteur de l'emballage



Figure 2. Retirer la seringue de l'emballage



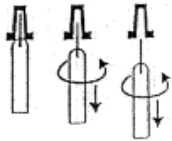
Les solutions pour injection FRAXIPARINE<sup>®</sup> et FRAXIPARINE<sup>®</sup> FORTE doivent être inspectées visuellement pour toute présence de particules et décoloration avant l'emploi. Si un changement d'apparence est observé, il faut jeter la solution.

### **Préparation de la seringue pour l'injection sous-cutanée**

#### **Comment enlever le capuchon de la seringue (figure 3)**

- Tenez la seringue verticalement (capuchon gris vers le haut).
- En tenant le capuchon gris par le collet, saisissez de l'autre main le corps de la seringue et faites-le tourner lentement, tout en le tirant doucement vers le bas, de manière à sortir complètement l'aiguille du capuchon.
- Ne tirez pas sur le capuchon de la seringue vers le haut, car vous risqueriez de plier l'aiguille.

Figure 3. Retrait du capuchon de l'aiguille.



Les seringues préremplies de 0,2 mL, 0,3 mL et 0,4 mL de FRAXIPARINE® sont destinées à l'administration d'une dose unitaire seulement. Il peut y avoir une petite bulle d'air dans la seringue, mais il n'est pas nécessaire de l'éliminer.

Les seringues graduées préremplies de 0,6 mL, 0,8 mL et 1,0 mL de FRAXIPARINE® et de FRAXIPARINE® FORTE peuvent être utilisées pour administrer des doses mesurées.

En tenant la seringue verticalement, l'aiguille vers le haut, assurez-vous que la bulle d'air est dans le haut de la seringue.

Poussez le piston jusqu'au volume ou à la dose nécessaire, en évacuant l'air et le produit en excès.

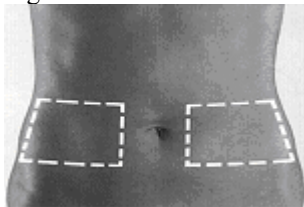
**Conformez-vous strictement aux instructions relatives au produit que vous utilisez. Demandez toujours conseil à votre médecin.**

### Méthode d'injection

Utilisez toujours FRAXIPARINE® exactement comme le médecin ou l'infirmière vous l'a expliqué. Demandez leur conseil si vous éprouvez des difficultés à vous injecter FRAXIPARINE®.

1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Séchez-les avec une serviette.
2. Adoptez une position confortable, assise ou couchée. L'injection est administrée sur le côté de l'abdomen (figure 4). Changez de côté de l'abdomen à chaque injection.

Figure 4



3. Nettoyez la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
4. Retirez le capuchon qui protège l'aiguille et le jeter.

### Note importante :

- Vous ne devez pas toucher l'aiguille ni lui permettre d'entrer en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.
  - La présence d'une petite bulle d'air dans la seringue est normale. Ne tentez pas d'éliminer cette bulle d'air avant de vous faire l'injection.
5. Pincez délicatement la peau nettoyée pour former un pli (figure 5). Tenez le pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Figure 5



6. Tenez fermement la seringue et enfoncez toute l'aiguille dans le pli suivant un angle droit de 90° (figure 6) pendant 10 à 15 secondes.

Figure 6



7. Injectez tout le contenu de la seringue en appuyant à fond sur le piston.

Figure 7



8. Retirez la seringue de la peau dans le même angle que vous l'avez insérée (figure 7). Ne frottez pas le point d'injection.
9. Après l'injection, utilisez le manchon protecteur pour prévenir les blessures causées par l'aiguille. Pour ce faire, tenez fermement le corps de la seringue dans une main et de l'autre main tirez fermement sur l'ailette pour libérer le manchon et le faire glisser en place jusqu'à ce qu'il soit verrouillé (figures 8 et 9).

**Comment jeter FRAXIPARINE® en toute sécurité**

Comme pour tous les médicaments, gardez FRAXIPARINE® hors de portée des enfants. Pour une élimination sécuritaire après l'injection, vous devez utiliser le système de sécurité illustré ci-dessous, destiné à protéger l'aiguille :

Figure 8. Système de sécurité pour FRAXIPARINE®

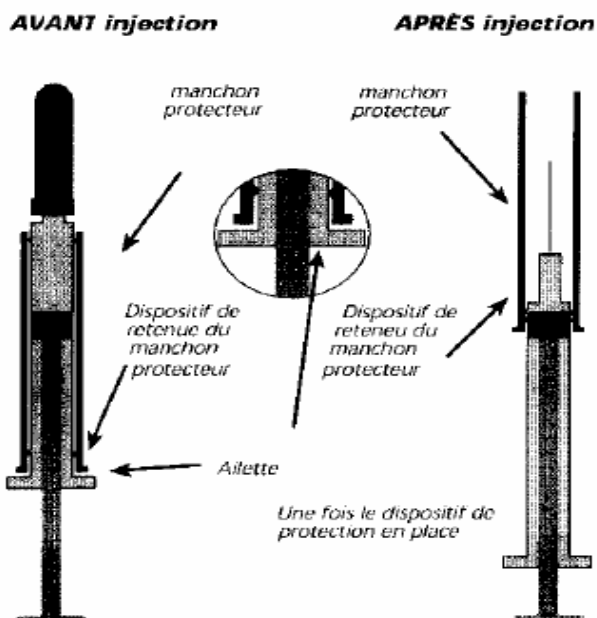
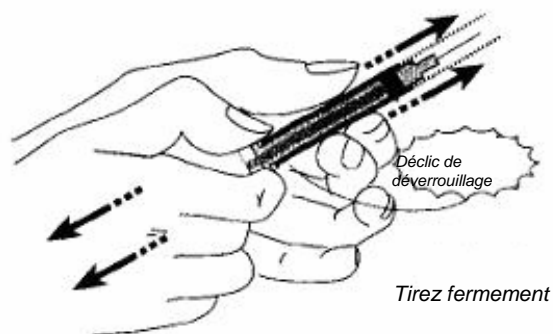


Figure 9. Installation du système de sécurité sur la seringue de FRAXIPARINE® après l'injection

Tenez solidement le corps de la seringue dans une main et de l'autre main tirez fermement sur l'ailette pour libérer le manchon et le faire glisser en place jusqu'à ce que le déclic de verrouillage se fasse entendre.



Pour plus de sécurité, le dispositif de protection exerce une **résistance normale** durant le processus de déverrouillage et de verrouillage



L'aiguille utilisée est complètement protégée.  
La seringue peut être mise au rebut selon la procédure normale adoptée pour l'élimination des déchets biomédicaux.

Rapportez les aiguilles usagées dans leur système de sécurité à un centre de soins de santé équipé pour l'élimination sécuritaire des aiguilles.

**Surdose :**

La prise accidentelle d'une dose excessive (surdosage) peut entraîner une hémorragie (saignement interne ou externe) qui ne peut être traitée à domicile. Par conséquent, si vous pensez que vous vous êtes injecté une quantité excessive de FRAXIPARINE®, appelez immédiatement votre médecin, même si vous ne remarquez rien d'inhabituel. Votre médecin pourra alors prendre les dispositions nécessaires pour votre admission à l'hôpital pour vous faire mettre en observation ou vous traiter.

**Oubli d'une dose :**

Ne doublez jamais la dose pour compenser un oubli. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

L'administration de FRAXIPARINE® peut se traduire par des saignements pouvant avoir des conséquences graves ou mettre la vie en danger. On a signalé des cas d'hémorragie cérébrale et d'hémorragie abdominale graves. FRAXIPARINE® est généralement bien toléré lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions d'utilisation.

Vous devez avertir votre médecin immédiatement si vous observez un ou plusieurs des effets suivants :

- saignement de la plaie chirurgicale;
- autres épisodes de saignement, tels que saignements du nez, présence de sang dans l'urine ou vomissement de sang;
- réactions allergiques comme une éruption cutanée, enflure du visage, notamment de la bouche, des lèvres et/ou de la langue, de la gorge, respiration sifflante et essoufflement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

	Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien *
		Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Saignement	✓	
	Coloration violacée ou rougeâtre de la peau ou douleur et ecchymose (bleu) autour du point d'injection	✓	
	Saignement au point d'injection ou au niveau de la plaie chirurgicale	✓	
<b>Peu fréquent</b>	Saignement des gencives lors du brossage des dents	✓	
<b>Rare</b>	Réactions allergiques : Éruption cutanée, enflure du visage (bouche, lèvres et/ou langue) ou de la gorge accompagnée d'une difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes d'œdème de Quincke).		✓

**\*Si vous croyez présenter ces effets secondaires, il est important de consulter votre médecin immédiatement.**

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si FRAXIPARINE® ou FRAXIPARINE® FORTE semble causer un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Entreposer FRAXIPARINE® et FRAXIPARINE® FORTE entre 15° C et 30° C. Ne pas réfrigérer, car les injections froides peuvent être douloureuses. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone (numéro sans frais) : 866-234-2345  
 par télécopieur (numéro sans frais) : 866-678-6789  
 en ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
 par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

par courrier :  
**Bureau national de Canada Vigilance**  
**Division de l'information sur l'innocuité**  
**et l'efficacité des produits de santé commercialisés**  
**Direction des produits de santé commercialisés**  
**Direction générale des produits de santé et des aliments**  
**Santé Canada**  
**Pré Tunney, IA : 0701C**  
**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :  
<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,  
 GlaxoSmithKline Inc.  
 7333 Mississauga Road  
 Mississauga (Ontario)  
 L5N 6L4  
 1-800-387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 16 septembre 2008

©2008 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.  
 ®FRAXIPARINE est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.  
 ®ASPIRINE est une marque déposée de BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.