MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrFRAXIPARINE^MD

Nadroparine calcique pour injection (9 500 UI anti-Xa/ml)
Seringues préremplies à 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml et 1,0 ml

PrFRAXIPARINE^MD FORTE

Nadroparine calcique pour injection (19 000 UI anti-Xa/ml)
Seringues préremplies à 0,6 ml, 0,8 ml et 1,0 ml

anticoagulant/antithrombotique

Aspen Pharmacare Canada Inc
8 – 1155 North Service Road West
Oakville, ON L6M 3E3

Date d'approbation initiale :
Le 5 février 1998

Date de révision :
Le 24 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 230818

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications (1)	06/2016
Indications, Personnes âgées (1.2)	06/2016
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (3.2)	09/2017
Renseignements pour le patient sur le médicament	09/2017
Entreposage, stabilité et traitement (10)	02/2018

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ …… 4

1. INDICATIONS ……... 4
1.1 Enfants…….. 4
1.2 Personnes âgées……...……. 5

2. CONTRE-INDICATIONS…… 5

3. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION…….. 6
3.1 Considérations posologiques…… 6
3.2 Posologie recommandée et modification posologique……. 7
3.3 Administration…….. 10

4. SURDOSAGE…….. 10

5. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT……. 11

6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS……. 12
6.1 Populations particulières……..... 17
6.1.1 Femmes enceintes……...……... 17
6.1.2 Allaitement……..……... 18
6.1.3 Enfants……... 18
6.1.4 Personnes âgées……..……... 18

7. EFFETS INDÉSIRABLES ……..……... 19
7.1 Aperçu des effets indésirables……...……. 19
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques……... 19
7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché……..…… 21

8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES…… 21
8.1 Interactions médicament-médicament……..….. 21
8.2 Interactions médicament-aliment……..…….. 21
8.3 Interactions médicament-plante médicinale……..…….. 21
8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire……..…… 21

9. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE…….. 22
9.1 Mode d'action…… 22
9.2 Pharmacodynamique……..……... 22
9.3 Pharmacocinétique……..……... 24

10. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT……..…….. 26

11. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION……... 26

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES…….……... 27

12. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES……...…….. 27

13. ESSAIS CLINIQUES……...…..…… 28
13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude……..……... 28

14. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE……. 36

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT……..……... 37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique)

- Prophylaxie des troubles thromboemboliques, tels que :
  - ceux associés aux chirurgies générales et orthopédiques (en particulier la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire);
  - ceux chez les patients exposés à un risque médical élevé (insuffisance respiratoire et/ou infection pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque) immobilisés à cause d'une maladie aiguë ou hospitalisés dans une unité de soins intensifs.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde.
- Prévention de la formation de caillots pendant l'hémodialyse.
- Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q.

FRAXIPARINE^{MD} FORTE (nadroparine calcique)

- Traitement de la thrombose veineuse profonde.

FRAXIPARINE^{MD} NE PEUT ÊTRE REMPLACÉ (UNITÉ POUR UNITÉ) PAR DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE OU UNE AUTRE FORME D'HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM), EN RAISON DES DIFFÉRENCES DANS LES PROCÉDÉS DE FABRICATION, LES DISTRIBUTIONS DES POIDS MOLÉCULAIRES, LES ACTIVITÉS ANTI-XA ET ANTI-IIA, LES UNITÉS ET LES POSOLOGIES. LORS DE TOUTE MODIFICATION DU TRAITEMENT, IL FAUT PRÊTER UNE ATTENTION PARTICULIÈRE AUX INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE CHAQUE PRODUIT ET S'Y CONFORMER STRICTEMENT.

Lorsque les renseignements contenus dans la présente monographie de produit s'appliquent aux deux concentrations de nadroparine (c.-à-d. FRAXIPARINE^{MD} et FRAXIPARINE^{MD} Forte), FRAXIPARINE^{MD} est utilisé pour désigner les deux produits en général. Lorsque les renseignements diffèrent selon le dosage/la dose, le nom spécifique est mentionné.

1.1 Enfants

Pédiatrie (< *18* ans) : L'innocuité et l'efficacité de FRAXIPARINE^{MD} n'ont pas été établies chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> *65 ans*) : Les personnes âgées recevant une HFPM sont exposées à un risque accru d'hémorragie. Il est conseillé d'accorder une attention particulière à la posologie et aux médicaments concomitants, surtout aux préparations antiplaquettaires. Il est recommandé de procéder à une évaluation de la fonction rénale avant d'administrer le traitement, et de surveiller étroitement les patients âgés de faible poids (< 45 kg) et les patients prédisposés à une réduction de la fonction rénale. Pour les personnes âgées exposées à un risque médical élevé (insuffisance respiratoire et/ou infection pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque), qui sont immobilisées à cause d'une maladie aiguë ou hospitalisées dans une unité de soins intensifs, une réduction de la dose à 0,3 ml (2 850 UI anti-Xa) peut être appropriée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2. CONTRE-INDICATIONS

FRAXIPARINE^{MD} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

- Hypersensibilité à FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique) pour injection, ou à l'un de ses constituants, ou à d'autres formes d'HFPM et/ou à l'héparine.
- Antécédents confirmés ou soupçonnés de thrombopénie induite par une réaction immunitaire à l'héparine (thrombopénie grave à apparition différée), ou test d'agrégation plaquettaire *in vitro* positif en présence de nadroparine.
- Endocardite infectieuse aiguë.
- Saignement actif ou risque accru d'hémorragie associé à un trouble de l'hémostase.
- Troubles majeurs de la coagulation.
- Tendance à l'hémorragie générale ou d'autres affections comportant un risque accru d'hémorragie.
- Lésions organiques susceptibles de saigner (comme un ulcère gastrique ou duodénal en poussée évolutive).
- Accident vasculaire cérébral hémorragique.
- Hypertension grave non maîtrisée.
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique.
- Lésions ou interventions chirurgicales au système nerveux central, aux yeux ou aux oreilles.
- Une anesthésie rachidienne/épidurale est contre-indiquée lorsque de fortes doses répétées de FRAXIPARINE^{MD} (171 UI/kg *i.d.* ou 86 UI/kg *b.i.d.*) sont nécessaires, en raison du risque accru d'hémorragie.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min chez les patients traités pour un trouble thromboembolique, de l'angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q).

3. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- **Emploi chez des insuffisants rénaux :** Le risque d'hémorragie augmente avec l'insuffisance rénale. Les avantages et les risques doivent être soigneusement évalués avant d'administrer FRAXIPARINE[MD] à des patients atteints d'insuffisance rénale.

  On a démontré que l'administration d'une HFPM à des patients atteints d'insuffisance rénale est associée à une activité anti-Xa prolongée, en particulier lorsque l'insuffisance rénale est grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), ce qui augmente le risque hémorragique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

  Tous les patients atteints d'insuffisance rénale traités par HFPM doivent faire l'objet d'une surveillance continue. La dose doit être personnalisée et ajustée (voir le Tableau 1, le Tableau 2, le Tableau 3 et le Tableau 4 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 pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min).

  L'insuffisance rénale modérée ou grave est associée à une augmentation de l'exposition à la nadroparine. Ces patients sont exposés à un risque accru de thromboembolie et d'hémorragie.

  Si le médecin traitant juge qu'une réduction de la dose est appropriée, en tenant compte des facteurs de risque individuels d'hémorragie et de thromboembolie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min et < 50 ml/min), la dose doit être réduite de 25 à 33 % (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

  La dose doit également être réduite de 25 % à 33 % pour les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

  Traitement des troubles thromboemboliques, de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q : Une réduction de la dose n'est pas nécessaire pour les cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min).

  L'insuffisance rénale modérée ou grave est associée à une augmentation de l'exposition à la nadroparine. Ces patients sont exposés à un risque accru de thromboembolie et d'hémorragie.

  Si le médecin traitant juge qu'une réduction de la dose est appropriée, en tenant compte des facteurs de risque individuels d'hémorragie et de thromboembolie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min et < 50 ml/min), la dose doit être réduite de 25 à 33 % (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

  FRAXIPARINE[MD] est contre-indiqué pour les cas d'insuffisance rénale grave (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Thromboprophylaxie en chirurgie générale
(FRAXIPARINE^{MD} [nadroparine calcique] à 9 500 UI anti-Xa/ml)
Injections s.c. quotidiennes de 2 850 UI anti-Xa (0,3 ml) :
La première dose doit être administrée 2 à 4 heures avant la chirurgie, puis une fois par jour les jours suivants. Le traitement doit durer au moins 7 jours. Dans tous les cas, la prophylaxie doit 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 chirurgie orthopédique (p. ex., arthroplastie de la hanche)
(FRAXIPARINE^{MD} [nadroparine calcique] à 9 500 UI anti-Xa/ml)
Injections s.c. quotidiennes ajustées au 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 réadministrées chaque jour, jusqu'au jour 3 postopératoire inclusivement;
- 57 UI anti-Xa/kg administrées à partir du jour 4 postopératoire.

Le traitement doit durer au moins 10 jours, et continuer pendant toute la période de risque et au moins jusqu'à ce que le patient soit redevenu activement ambulant.

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

Tableau 1

Poids corporel	Posologie de FRAXIPARINE^{MD} (9 500 UI anti-Xa/ml)	
	Volume (ml) administré 12 heures avant et 12 heures après l'opération, puis une fois par jour jusqu'au jour 3 postopératoire.	Volume (ml) à partir du 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

Thromboprophylaxie chez les patients exposés à un risque médical élevé (insuffisance respiratoire et/ou infection pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque)
(FRAXIPARINE^{MD} [nadroparine calcique] à 9 500 UI anti-Xa/ml)
Les renseignements sur la dose et la durée d'utilisation de FRAXIPARINE^{MD} pour la prophylaxie des événements thromboemboliques chez les patients exposés à un risque médical élevé sont limités. Selon les données d'une revue systématique[10], la dose doit être ajustée en fonction du poids corporel conformément au tableau ci-dessous et il faut continuer le traitement pendant toute la période où le risque de thromboembolie est présent. Chez le patient âgé, une réduction de la dose à 0,3 ml (2 850 UI anti-Xa) peut être appropriée.

Tableau 2

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne	
	Volume injecté (ml)	UI anti-Xa
≤70	0,4	3 800
> 70	0,6	5 700

Traitement de la thrombose veineuse profonde
(FRAXIPARINE^{MD} FORTE [nadroparine calcique] à 19 000 UI anti-Xa/ml) ou (FRAXIPARINE^{MD} [nadroparine calcique] à 9 500 UI anti/ml)
On recommande la posologie suivante :
171 UI anti-Xa/kg par voie s.c. une fois par jour. Pendant le traitement s.c., l'activité anti-Xa plasmatique attendue serait < 0,2 UI anti-Xa/ml avant l'injection et entre 1,2 et 1,8 UI anti-Xa/ml de 3 à 4 heures après l'injection. L'activité de la nadroparine est surveillée par dosage de l'activité anti-Xa entre 3 et 4 heures après l'injection. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 17 10 0 UI.

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

Tableau 3

Poids corporel	**FRAXIPARINE^{MD} FORTE (19 000 UI anti-Xa/ml),** volume par injection, une fois par jour pour une durée habituelle de 10 jours
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 s.c. deux fois par jour. Pendant le traitement s.c., l'activité anti-Xa plasmatique attendue serait comprise entre 0,2 et 0,4 UI anti-Xa/ml avant l'injection et entre 0,5 et 1,1 UI anti-Xa/ml de 3 à 4 heures après l'injection. L'activité de la nadroparine est surveillée par dosage de l'activité anti-Xa entre 3 et 4 heures après l'injection.

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

Tableau 4

Poids corporel	**FRAXIPARINE^{MD} (9 500 UI anti-Xa/ml),** volume par injection, deux fois par jour pendant une durée habituelle de 10 jours
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

Un traitement concomitant par anticoagulants oraux (y compris des antagonistes de la vitamine K) doit être instauré immédiatement, sauf indication contraire. Le traitement par FRAXIPARINE^{MD} doit se poursuivre jusqu'à ce que le ratio RIN (rapport international normalisé) se retrouve dans l'intervalle thérapeutique, habituellement après 10 jours.

Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q (FRAXIPARINE^{MD} [nadroparine calcique] à 9 500 UI anti-Xa/ml)

FRAXIPARINE^{MD} doit être administré par voie s.c. 2 fois par jour (aux 12 heures) avec de l'aspirine (maximum : 325 mg *i.d.*). La première dose doit être administrée sous la forme d'un bolus i.v. de 86 UI anti-Xa/kg, suivi d'injections s.c. de 86 UI anti-Xa/kg. Pendant le traitement s.c., l'activité anti-Xa plasmatique attendue serait < 0,4 UI anti-Xa/ml avant l'injection et < 1,2 UI anti-Xa/ml de 3 à 4 heures après l'injection. La durée habituelle du traitement est de 6 jours et la dose est ajustée au poids corporel, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tableau 5 Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q

Poids corporel (kg)	**FRAXIPARINE^{MD} (9 500 UI anti-Xa/ml),** volume de	
	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

<u>Prévention de la formation de caillots pendant l'hémodialyse</u>
(FRAXIPARINE^{MD} [nadroparine calcique] à 9 500 UI anti-Xa/ml)

Seuls des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, sans autre facteur de risque hémorragique, ont participé à l'étude clinique. Par conséquent, les recommandations posologiques suivantes ne s'appliquent qu'à cette population de patients :

- La posologie doit être optimisée pour chaque patient (les facteurs qui stimulent la formation d'un caillot varient selon le type de circuit et de membrane de dialyse, et entre les patients).
- Pour les patients ne présentant aucun risque d'hémorragie : une dose unique d'environ 65 UI anti-Xa/kg est injectée dans la ligne artérielle au début de chaque séance de dialyse d'une durée maximale de 4 heures. Normalement, cette dose produit une activité plasmatique anti-Xa de 0,5 à 1,0 UI anti-Xa/ml.
- Une dose supplémentaire peut être administrée pendant les séances de plus de 4 heures.
- Lors des séances de dialyse subséquentes, les doses doivent être ajustées au besoin.

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

Tableau 6

Poids corporel	**FRAXIPARINE^{MD} (9 500 UI anti-Xa/ml),** volume injecté dans la ligne artérielle au début de la dialyse
< 50 kg	0,3 ml
50-69 kg	0,4 ml
≥ 70 kg	0,6 ml

Pour les patients exposés à un risque hémorragique plus élevé, on peut utiliser des demi-doses lors des séances de dialyse. Une dose moins élevée supplémentaire peut être administrée pendant les séances de dialyse de plus de 4 heures. Lors des séances de dialyse subséquentes, la dose devrait être ajustée au besoin pour obtenir une activité plasmatique comprise entre 0,2 et 0,4 UI anti-Xa/ml.

Il convient de surveiller attentivement les patients pendant chaque séance de dialyse afin de déceler tout signe de saignement ou de formation d'un caillot.

Enfants (< *18* ans) : L'innocuité et l'efficacité de FRAXIPARINE^{MD} chez les enfants n'a pas été établie.

3.3 Administration

FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique) et FRAXIPARINE^{MD} FORTE sont des solutions stériles pour injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérolatérale. Les doses subséquentes doivent être administrées en alternant entre les côtés gauche et droit de la paroi abdominale. Les cuisses peuvent être utilisées comme site de remplacement. Lorsqu'une seringue préremplie est utilisée, ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection pour éviter la perte de produit. L'aiguille doit être insérée perpendiculairement et complètement dans un pli de peau pincée, tenu doucement mais fermement jusqu'à ce que l'injection soit terminée. Ne pas frotter le site d'injection.

Les solutions de FRAXIPARINE^{MD} et de FRAXIPARINE^{MD} FORTE pour injection doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de vérifier l'absence de particules ou d'altération de la couleur avant leur utilisation. Jeter la solution si de tels changements sont observés.

Il est important de vérifier qu'on utilise la bonne formulation, soit FRAXIPARINE^{MD} (9 500 UI anti-Xa/ml) ou FRAXIPARINE^{MD} FORTE (19 000 UI anti-Xa/ml), avant l'utilisation.

Étant donné la biodisponibilité élevée de la nadroparine calcique par la voie sous-cutanée (environ 98 %), l'utilisation par voie intravasculaire n'est pas nécessaire, sauf pour l'hémodialyse. **FRAXIPARINE^{MD} et FRAXIPARINE^{MD} FORTE ne doivent pas être administrés par la voie intramusculaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

Il est important de suivre les recommandations particulières concernant le moment où la nadroparine peut être administrée en cas d'anesthésie rachidienne/épidurale ou de ponction lombaire (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Thromboprophylaxie en chirurgie générale, Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique et Traitement de la thrombose veineuse profonde).

4. SURDOSAGE

Un surdosage accidentel de FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique) peut provoquer des complications hémorragiques. En cas d'administration d'une dose significativement excessive, il faut arrêter immédiatement l'administration de FRAXIPARINE^{MD}, au moins temporairement. Un saignement mineur nécessite rarement un traitement spécifique. Il suffit habituellement de réduire ou de retarder les doses subséquentes de nadroparine.

L'utilisation de sulfate de protamine ne doit être envisagée que pour les cas graves. Une injection intraveineuse lente de sulfate de protamine neutralise en grande partie l'effet anticoagulant de la nadroparine,

mais une activité anti-Xa persistera dans une certaine mesure.

La quantité de sulfate de protamine nécessaire dépend du temps écoulé depuis l'administration de l'héparine, et une réduction de la dose de protamine peut être indiquée. La dose de protamine doit être égale à la dose de FRAXIPARINE^{MD} administrée, milligramme pour milligramme. Si le TCA demeure allongé 2 à 4 heures après la première perfusion, on peut faire une deuxième perfusion de 0,5 mg de protamine par 1 mg de FRAXIPARINE^{MD}. Il est recommandé de faire une numération plaquettaire et de mesurer les autres paramètres de la coagulation.

Il faut être particulièrement vigilant afin d'éviter un surdosage par le sulfate de protamine. L'administration de sulfate de protamine peut causer des réactions hypotensives et anaphylactoïdes graves. Des réactions fatales souvent semblables à l'anaphylaxie ont été signalées après l'administration de sulfate de protamine. Par conséquent, ce dernier doit être administré uniquement lorsque du matériel de réanimation et les modalités de traitement du choc anaphylactique sont disponibles.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5. FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique, 9 500 UI anti-Xa/ml) est offert en seringues en verre jetables unidoses préremplies de :

Voie d'administration	**Forme posologique/Concentration/ Composition**	**Ingrédients non médicinaux**
Intraveineuse, sous-cutanée	Solution, 1 900 anti-Xa IU, 0,2 ml (seringue non graduée)*, Jaune	Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de calcium pour ajuster le pH, eau pour injection
	Solution, 2 850 anti-Xa IU, 0,3 ml (seringue non graduée), Vert	
	Solution, 3 800 anti-Xa IU, 0,4 ml (seringue non graduée), Orange	
	Solution, 5,700 anti-Xa IU, 0,6 ml (seringue graduée), Brun	
	Solution, 9 500 anti-Xa IU, 1,0 ml (seringue graduée), Violet	

FRAXIPARINE[MD] FORTE (nadroparine calcique, 19 000 UI anti-Xa/ml) est offert en seringues en verre jetables unidoses préremplies de :

Route of Administration	Forme posologique/Concentration/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse, sous-cutanée	Solution, 11 400 anti-Xa IU, 0,6 ml (seringue graduée), Process Blue	Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de calcium pour ajuster le pH, eau pour injection
	Solution, 15 200 anti-Xa IU, 0,8 ml (seringue graduée), Magenta	
	Solution, 19 000 anti-Xa IU, 1,0 ml (seringue graduée), Reflex Blue	

Les seringues de 0,2 ml*, 0,3 ml et 0,4 ml de FRAXIPARINE[MD] sont conçues pour l'administration de doses fixes. Les seringues de 0,6 ml, 0,8 ml et 1,0 ml de FRAXIPARINE[MD] et de FRAXIPARINE[MD] FORTE sont graduées de manière à permettre l'ajustement de la dose administrée.

Les boîtes contiennent 10 seringues en verre préremplies.

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

6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités
Ne JAMAIS administrer FRAXIPARINE[MD] (nadroparine calcique) par la voie intramusculaire.

FRAXIPARINE[MD] NE PEUT ÊTRE REMPLACÉ (UNITÉ POUR UNITÉ) PAR DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE OU UNE AUTRE FORME D'HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE (HFPM), EN RAISON DES DIFFÉRENCES DANS LES PROCÉDÉS DE FABRICATION, LES DISTRIBUTIONS DES POIDS MOLÉCULAIRES, LES ACTIVITÉS ANTI-XA ET ANTI-IIA, LES UNITÉS ET LES POSOLOGIES. LORS DE TOUTE MODIFICATION DU TRAITEMENT, IL FAUT PRÊTER UNE ATTENTION PARTICULIÈRE AUX INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE CHAQUE PRODUIT ET S'Y CONFORMER STRICTEMENT.

La détermination de l'activité anti-facteur Xa plasmatique est la seule méthode permettant de surveiller l'activité de la nadroparine. Les tests de coagulation habituels ne conviennent pas à la surveillance de l'activité anticoagulante, car seule une activité anti-Xa plasmatique très élevée est associée à un allongement du temps de céphaline activée (TCA).

Il faut envisager de mesurer l'activité anti-Xa maximale environ 4 heures après l'administration chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie et recevant FRAXIPARINE[MD], notamment les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale, ceux dont le poids est très élevé ou très faible, les femmes enceintes et les enfants. Aux doses thérapeutiques, l'activité anti-Xa maximale chez ces patients ne doit généralement pas dépasser 1,5 UI/ml (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Allergie au latex
Le protecteur d'aiguille de la seringue préremplie peut contenir du caoutchouc naturel sec (latex) pouvant causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Carcinogenèse et mutagenèse
Voir la section TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire
Utilisation en cas de maladie coronarienne instable
Lorsqu'un traitement thrombolytique est jugé approprié pour des patients présentant de l'angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, l'utilisation concomitante d'un anticoagulant, tel que FRAXIPARINE^{MD}, peut accroître le risque d'hémorragie.

Utilisation en présence de prothèses valvulaires cardiaques
Des cas de thrombose sur prothèse valvulaire cardiaque ont été signalés chez des patients ayant reçu une HFPM pour une thromboprophylaxie. Certains de ces patients étaient des femmes enceintes, chez qui la thrombose a été mortelle pour la mère et/ou le fœtus. Les femmes enceintes sont exposées à un risque accru de thromboembolie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Endocrinien/métabolisme
Établissement des doses pour les patients ayant un poids corporel dans les valeurs extrêmes
L'innocuité et l'efficacité des HFPM n'ont pas été entièrement établies pour les personnes de poids élevé (> 120 kg) ou faible (< 45 kg). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance personnalisée de leurs paramètres cliniques et de laboratoire.

Hyperkaliémie
L'héparine peut causer une réduction de la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, ce qui induit de l'hyperkaliémie. Les personnes particulièrement à risque sont les patients dont le taux plasmatique de potassium est ou pourrait devenir élevé tels que ceux atteints de diabète, d'insuffisance rénale chronique ou d'acidose métabolique préexistante, ou prenant des médicaments pouvant provoquer de l'hyperkaliémie (par ex., des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA] ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]).

Le risque d'hyperkaliémie semble augmenter avec la durée du traitement, mais elle est habituellement réversible. Il faut surveiller les taux plasmatiques de potassium des patients à risque.

Gastro-intestinal
FRAXIPARINE^{MD} doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'ulcération gastro-intestinale.

Hématologique
Hémorragie
L'administration d'héparine non fractionnée ou d'une HFPM peut entraîner une hémorragie. Comme pour tous les anticoagulants, FRAXIPARINE^{MD} doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients

présentant un risque accru d'hémorragie. Pendant un traitement par FRAXIPARINE^{MD}, une hémorragie peut se produire n'importe où dans l'organisme. Si le patient présente une chute inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle, il faut rechercher un site d'hémorragie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragie).

L'usage concomitant d'aspirine, d'autres salicylates, d'AINS et d'agents antiplaquettaires n'est pas recommandé pour la prophylaxie ou le traitement des troubles thromboemboliques veineux et pour la prévention des caillots pendant l'hémodialyse, car ils peuvent accroître le risque de saignement. Lorsque de telles associations sont nécessaires, une étroite surveillance clinique et de laboratoire s'impose.

Lors d'essais cliniques sur le traitement de l'angine instable ou de l'infarctus du myocarde sans onde Q, FRAXIPARINE^{MD} a été administré en association avec des doses d'aspirine pouvant atteindre 325 mg *i.d.* (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Thrombopénie et thrombopénie induite par l'héparine (TIH) avec ou sans thrombose
De rares cas de thrombopénie, parfois graves, ont été signalés et peuvent 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 (30 % à 50 % de la valeur de référence);
- aggravation de la thrombose initiale pendant le traitement;
- développement d'une thrombose pendant le traitement;
- coagulation intravasculaire disséminée.

Dans un tel cas, il faut arrêter le traitement par FRAXIPARINE^{MD}.

Ces effets sont probablement de nature immunoallergique. Dans le cas d'un premier traitement, ils sont habituellement signalés entre le 5e et le 21e jour de traitement, mais ils peuvent se produire beaucoup plus tôt chez les patients ayant des antécédents de TIH.

Il faut surveiller étroitement toute thrombopénie, quel qu'en soit le degré. L'administration de FRAXIPARINE^{MD} peut entraîner une TIH. On en ignore l'incidence à l'heure actuelle.

Lorsqu'une thrombopénie survient après l'administration d'une héparine (standard ou HFPM), il faut envisager le remplacement par une autre classe d'antithrombotiques. Dans certains cas, la thrombopénie initiale a persisté après le remplacement de la nadroparine par une autre classe d'antithrombotiques.

L'utilité des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* est limitée pour le diagnostic d'une TIH.

Plaquettes
Étant donné la possibilité d'une TIH, **il convient de réaliser une numération plaquettaire avant d'amorcer le traitement par FRAXIPARINE^{MD}, puis deux fois par semaine jusqu'à la fin du traitement.**

La prudence est de rigueur lors de l'administration de FRAXIPARINE^{MD} aux patients atteints de thrombopénie congénitale ou médicamenteuse, ou d'anomalies plaquettaires.

Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'administration de FRAXIPARINE^{MD} à des patients présentant une thrombopénie à évolution rapide ou grave (< 100 000/µl). FRAXIPARINE^{MD} est contre-indiqué si le résultat d'un test *in vitro* de dépistage d'anticorps antiplaquettaires s'avère positif ou indéterminé pendant un traitement par FRAXIPARINE^{MD} ou une autre HFPM et/ou l'héparine standard.

Hépatique/biliaire/pancréatique
Il convient d'utiliser FRAXIPARINE^{MD} avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Surveillance et essais de laboratoire
L'administration de FRAXIPARINE^{MD} peut entraîner une hausse des transaminases hépatiques, ce qui doit être pris en considération lors de l'évaluation des résultats des tests de la fonction hépatique (voir la section 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. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des tests mesurant l'activité anti-Xa pour surveiller son effet en laboratoire. Un allongement du TCA significatif sur le plan clinique pendant une hémodialyse ou le traitement d'une thrombophlébite veineuse profonde aiguë avec FRAXIPARINE^{MD} doit être utilisé uniquement comme une indication de surdosage. Une augmentation de la dose visant à allonger le TCA au même degré que l'allongement obtenu avec une héparine non fractionnée pourrait causer un surdosage et une hémorragie.

Étant donné que FRAXIPARINE^{MD} est administré par voie sous-cutanée, l'activité anti-facteur Xa chez chaque patient ne restera pas dans l'intervalle auquel on s'attend lorsqu'on utilise une héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue pendant tout l'intervalle posologique. L'activité anti-facteur Xa plasmatique maximale est atteinte environ 4 heures après l'administration sous-cutanée. Elle est comprise entre 1,2 et 1,8 UI/ml après une dose de 171 UI anti-Xa/kg, et entre 0,5 et 1,1 UI/ml après une dose de 86 UI anti-Xa/kg . L'état d'équilibre est atteint au jour 6. FRAXIPARINE^{MD} doit être administré conformément aux instructions (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme pour tout agent antithrombotique, l'administration de FRAXIPARINE^{MD} comporte un risque d'hémorragie systémique. Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation de doses élevées de FRAXIPARINE^{MD} chez des patients récemment opérés.

Les patients doivent être surveillés attentivement tout au long du traitement pour déceler des complications hémorragiques. La surveillance repose sur des examens physiques réguliers, une inspection minutieuse du drain chirurgical et des mesures périodiques du taux d'hémoglobine et de l'activité anti-facteur Xa.

Les doses prophylactiques normales de FRAXIPARINE^{MD} ne modifient pas les tests de coagulabilité globale (TCA, temps de prothrombine et temps de thrombine). Par conséquent, le traitement ne doit pas être surveillé à l'aide de ces tests.

Les doses plus élevées peuvent induire une augmentation du TCA et du temps de coagulation activée. Il n'existe pas de relation linéaire entre l'augmentation de l'activité antithrombotique de la nadroparine et l'augmentation du TCA ou du temps de coagulation activée. Par conséquent, ces mesures ne sont ni appropriées, ni fiables pour surveiller l'activité de FRAXIPARINE^{MD}.

Considérations périopératoires
Hématomes rachidiens/épiduraux, ponction lombaire et médicaments concomitants
On a signalé des cas d'hématome intrarachidien provoquant une paralysie prolongée ou permanente à la suite d'une anesthésie rachidienne/épidurale ou d'une ponction lombaire réalisées avec l'administration concomitante d'une HFPM. Le risque de tels incidents peut être augmenté par la pose d'un cathéter épidural à demeure postopératoire ou par l'utilisation concomitante de médicaments agissant sur l'hémostase : des anti-

inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs plaquettaires ou d'autres médicaments affectant la coagulation, y compris les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa. Ce risque est également aggravé par des interventions épidurales ou rachidiennes majeures ou répétées, ou des antécédents de déformation rachidienne. **Pendant une anesthésie rachidienne/épidurale, FRAXIPARINE^{MD} ne doit être utilisé que si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques pour le patient (voir la section CONTRE-INDICATIONS). La prescription concomitante d'un bloc neuraxial et d'une anticoagulothérapie doit être décidée après un examen minutieux des avantages et des risques pour le patient dans les situations suivantes :**

- **pour les patients déjà traités avec des anticoagulants, les avantages d'un bloc neuraxial doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques;**
- **pour les patients qui subiront une intervention chirurgicale non urgente comprenant un bloc neuraxial, les avantages d'une anticoagulothérapie doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques.**

Lorsqu'un patient doit subir une ponction lombaire, une anesthésie rachidienne ou une anesthésie épidurale, au moins 12 heures (doses prophylactiques) ou 24 heures (doses thérapeutiques) doivent s'écouler entre l'injection de FRAXIPARINE^{MD} et l'insertion ou le retrait du cathéter rachidien/épidural ou de l'aiguille rachidienne/épidurale. On ne peut préciser davantage le délai approprié après le retrait du cathéter pour l'administration de la dose subséquente d'une HFPM. Le moment opportun pour l'administration de la prochaine dose doit reposer sur une évaluation des avantages et des risques, en tenant compte à la fois des risques de thrombose et d'hémorragie pour ce genre d'intervention et des facteurs de risque pour le patient.

Les patients atteints d'insuffisance rénale éliminent les HFPM plus lentement. Pour cette raison, on peut envisager des intervalles plus longs et d'autres considérations cliniques doivent être prises en compte; il faut envisager de doubler le délai à respecter avant le retrait du cathéter.

Une surveillance continue s'impose pour déceler tout signe et symptôme d'atteinte neurologique, y compris une douleur rachidienne dorsale, un déficit moteur ou sensoriel (engourdissement ou faiblesse au niveau des membres inférieurs) ou un mauvais fonctionnement des intestins et/ou de la vessie. On doit donner aux patients l'instruction d'appeler leur médecin immédiatement s'ils présentent un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus. Si des signes ou symptômes suggérant la présence d'un hématome rachidien apparaissent, le diagnostic doit être confirmé immédiatement et un traitement urgent comprenant une décompression de la moelle épinière doit être instauré.

Utilisation en chirurgie du genou

Le risque d'hémorragie chez les patients subissant une chirurgie du genou qui reçoivent une HFPM peut être plus élevé que dans le cas d'autres interventions orthopédiques. Il convient de noter que l'hémarthrose est une complication grave de la chirurgie du genou. La fréquence des événements hémorragiques observés avec FRAXIPARINE^{MD} chez des patients en chirurgie orthopédique provient d'études cliniques menées principalement sur des cas d'arthroplastie de la hanche. Le médecin doit évaluer les risques et les avantages possibles pour chaque patient afin de déterminer si l'administration d'une HFPM est appropriée.

Sélection des patients en chirurgie générale

Les facteurs de risque de thromboembolie veineuse à la suite d'une intervention de chirurgie générale comprennent les suivants : des antécédents de maladie thromboembolique veineuse, des varices, l'obésité, une insuffisance cardiaque, une tumeur maligne, des antécédents de fracture d'un os long de la jambe, un alitement de plus de 5 jours avant la chirurgie, une durée prévue d'intervention chirurgicale supérieure à 30 minutes, et un âge de 60 ans ou plus.

Rénal
Il convient d'utiliser FRAXIPARINE^{MD} avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

On doit envisager de réduire les doses chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave recevant FRAXIPARINE^{MD} pour la thromboprophylaxie, de même que chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée recevant FRAXIPARINE^{MD} pour le traitement des troubles thromboemboliques, de l'angine et de l'infarctus du myocarde sans onde Q (voir les sections CONTRE-INDICATIONS; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Emploi chez des insuffisants rénaux).

La nadroparine est excrétée principalement par les reins, ce qui entraîne une exposition plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Insuffisance rénale). Les patients dont la fonction rénale est altérée doivent être surveillés attentivement pendant le traitement, car ils présentent un risque accru de saignement.

Pour les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 ml/min, la décision de réduire la dose doit être fondée sur l'évaluation par le médecin du risque de saignement par rapport au risque de thromboembolie de chaque patient (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients dont la fonction rénale est altérée doivent être surveillés étroitement, car la demi-vie de l'activité anti-Xa peut être prolongée après l'administration d'une HFPM dans cette population de patients (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau/Réactions cutanées locales aux points d'administration
Nécrose cutanée
De très rares cas de nécrose cutanée ont été signalés. Elle apparaît à la suite d'un purpura ou de taches érythémateuses infiltrées ou douloureuses, avec ou sans signes généraux. Dans de tels cas, il faut arrêter immédiatement le traitement.

6.1 Populations particulières

Il faut faire preuve de prudence lorsque FRAXIPARINE^{MD} est administré dans les situations suivantes, car elles sont associées à un risque accru d'hémorragie :

- insuffisance hépatique;
- insuffisance rénale;
- hypertension artérielle grave;
- antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'autres lésions organiques susceptibles de saigner;
- trouble vasculaire de la choriorétine;
- période postopératoire d'une chirurgie du cerveau, de la moelle épinière ou de l'œil.

6.1.1 Femmes enceintes :
Effets tératogènes : Les études menées sur des animaux n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur le fœtus. Toutefois, les données cliniques sont limitées concernant la capacité de la nadroparine à traverser la barrière placentaire chez les femmes enceintes. Comme pour les autres HFPM, FRAXIPARINE^{MD} ne doit pas être administré à 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 nourrissons dont la mère avait reçu une HFPM pendant la

grossesse, y compris des anomalies cérébrales ou des membres, des hypospadias, des malformations vasculaires périphériques, des dysplasies fibreuses et des malformations cardiaques. Aucun lien de causalité n'a été établi et on n'a pas démontré d'incidence plus élevée que dans la population générale.

Effets non tératogènes : Certains rapports de surveillance postcommercialisation ont fait état de cas de mortalité fœtale chez des femmes enceintes recevant un traitement par HFPM. Aucun lien de causalité n'a été établi dans ces cas. Les femmes enceintes recevant des anticoagulants, y compris FRAXIPARINE^{MD}, sont exposées à un risque accru d'hémorragie. L'hémorragie peut se produire n'importe où dans l'organisme, et provoquer la mort de la mère et/ou du fœtus. Les femmes enceintes recevant FRAXIPARINE^{MD} doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les femmes enceintes ou aptes à procréer doivent être renseignées sur les dangers potentiels associés à l'administration de FRAXIPARINE^{MD} pendant la grossesse, pour le fœtus et pour la mère. Certains rapports de surveillance postcommercialisation signalent également des cas de thrombose sur prothèse valvulaire cardiaque chez des femmes enceintes recevant une HFPM dans le cadre d'une thromboprophylaxie. Ces événements ont entraîné le décès de la mère ou des interventions chirurgicales.

Les femmes enceintes ayant une prothèse valvulaire cardiaque semblent exposées à un risque de thromboembolie excessivement élevé. On a signalé une incidence de thromboembolie avoisinant les 30 % chez ces femmes, parfois même malgré une anticoagulation adéquate à des doses thérapeutiques d'HFPM ou d'héparine non fractionnée. Toute tentative d'anticoagulation chez ces patientes doit normalement être effectuée par un médecin ayant reçu une formation appropriée et possédant de l'expérience dans ce domaine clinique.

Aucune étude clinique n'a évalué l'effet de la nadroparine sur la fertilité.

6.1.2 Allaitement

On ignore si la nadroparine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Par conséquent, l'utilisation de nadroparine pendant l'allaitement est déconseillée.

6.1.3 Enfants

Enfants (< *18* ans) : L'innocuité et l'efficacité de FRAXIPARINE^{MD} n'ont pas été établies chez les enfants.

6.1.4 Personnes âgées

Les personnes âgées recevant une HFPM sont exposées à un risque accru d'hémorragie. Il est conseillé d'accorder une attention particulière à la posologie et aux médicaments concomitants, surtout aux préparations antiplaquettaires. Il est recommandé de procéder à une évaluation de la fonction rénale avant d'administrer le traitement, et de surveiller étroitement les patients âgés de faible poids corporel (< 45 kg) et les patients prédisposés à une réduction de la fonction rénale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Emploi chez des insuffisants rénaux).

Pour les personnes âgées exposées à un risque médical élevé (insuffisance respiratoire et/ou infection pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque), qui sont immobilisées à cause d'une maladie aiguë ou hospitalisées dans une unité de soins intensifs, une réduction de la dose à 0,3 ml (2 850 UI anti-Xa) pourrait être appropriée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7. EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Hémorragie

Comme avec tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques peuvent se produire. L'apparition de petits hématomes au point d'injection est un effet secondaire très courant de FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique), survenant à une fréquence inférieure à 5 % aux doses plus faibles (prophylactiques) et à une fréquence supérieure à 10 % aux doses plus élevées (thérapeutiques). Dans certains cas, on peut remarquer l'apparition de nodules fermes qui n'indiquent pas un enkystement de l'héparine. Ces nodules disparaissent habituellement après quelques jours. Les manifestations hémorragiques à divers endroits sont très courantes et plus fréquentes chez les patients présentant d'autres facteurs de risque.

L'incidence de complications hémorragiques majeures pendant le traitement par FRAXIPARINE^{MD} a été faible et n'a généralement pas différé de celle observée avec une héparine non fractionnée. Les patients prenant FRAXIPARINE^{MD} sont exposés à un risque de complications hémorragiques majeures lorsque l'activité plasmatique anti-facteur Xa approche 2,0 UI/ml. Les autres facteurs de risque d'hémorragie pendant un traitement par héparine comprennent la présence d'une maladie concomitante grave, la consommation chronique de fortes quantités d'alcool, l'utilisation d'inhibiteurs plaquettaires, l'insuffisance rénale, l'âge et possiblement le sexe féminin. Des pétéchies ou une tendance à avoir plus facilement des ecchymoses peuvent précéder une hémorragie franche. Les saignements peuvent varier en intensité, allant de l'hématome local mineur à l'hémorragie majeure. Les premiers signes d'une hémorragie peuvent inclure l'épistaxis, l'hématurie ou le méléna. Les hémorragies peuvent se produire n'importe où et être difficiles à déceler, comme dans le cas d'une hémorragie rétropéritonéale. Des hémorragies peuvent également se produire aux sites d'une intervention chirurgicale. Des cas d'hémorragie majeure, en particulier rétropéritonéale ou intracrânienne, ont été signalés en association avec l'utilisation de FRAXIPARINE^{MD}, menant parfois au décès du patient.

Hépatique/biliaire

Une élévation significative, mais transitoire, des transaminases hépatiques (AST et ALT) a fréquemment été observée avec FRAXIPARINE^{MD}. Il s'agit d'une observation commune à toute la classe des HFPM et à l'héparine non fractionnée. Le mécanisme associé à l'augmentation des taux de transaminases hépatiques n'a pas été élucidé. Aucune lésion irréversible du foie n'a été communément observée chez ces patients. Après la dernière dose de FRAXIPARINE^{MD}, le temps nécessaire au retour à la normale des taux de transaminases hépatiques varie selon la dose et le patient.

7.2 Effets indésirables du médicament observés dans les 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.

Les taux d'hémorragie majeure suivants ont été signalés dans les études cliniques sur FRAXIPARINE^{MD}. On définit une hémorragie majeure comme l'un des événements suivants : une hémorragie apparente associée à une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl; une hémorragie nécessitant la transfusion d'au moins une unité de concentré de globules rouges; une hémorragie rétropéritonéale ou intracrânienne; une hémorragie nécessitant un arrêt définitif du traitement; une hémorragie causant le décès du patient.

Tableau 7 Prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie générale

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients ayant une hémorragie majeure
FRAXIPARINE^{MD}	1076	9 (0,84 %)
Héparine non fractionnée	1006	9 (0,89 %)

Tableau 8 Prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie orthopédique

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients ayant une hémorragie majeure
FRAXIPARINE^{MD}	205	2 (0,99 %)
Héparine non fractionnée	204	4 (1,96 %)

Tableau 9 Traitement de la thrombose veineuse profonde

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients ayant une hémorragie majeure
FRAXIPARINE^{MD}	312	13 (4,17 %)
Héparine non fractionnée	272	11 (4,04 %)

Tableau 10 Traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q

	Nombre de patients évalués	Nombre (%) de patients ayant une hémorragie majeure
FRAXIPARINE^{MD}	1 164	8 (0,7 %)
Héparine non fractionnée	1 146	12 (1,0 %)

Squelette
On a signalé que l'utilisation prolongée d'HFPM est associée au développement d'une ostéopénie.

Système immunitaire
L'utilisation de FRAXIPARINE^{MD} est rarement associée à une thrombopénie grave induite par une réaction immunitaire et entraînant une thrombose artérielle et/ou veineuse ou une thromboembolie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombopénie et Plaquettes).

Les cas de thrombopénie (y compris la thrombopénie induite par l'héparine), de thrombocytose, d'éruptions cutanées, de réactions allergiques et de nécrose cutanée sont rares, et ils sont signalés avec toutes les HFPM. De très rares cas de réactions d'hypersensibilité (par ex., œdème de Quincke et réactions anaphylactoïdes) ont été signalés avec l'héparine non fractionnée et les HFPM. Le traitement par FRAXIPARINE^{MD} doit être arrêté si un patient présente une réponse allergique locale ou généralisée.

Sang et système lymphatique
De très rares cas d'éosinophilie ont été observés, mais les symptômes disparaissaient après l'arrêt du traitement.

Peau et tissu sous-cutané
Il arrive très souvent qu'un petit hématome se forme au point d'injection. Dans certains cas, on peut observer la formation de nodules fermes, mais ils ne renferment pas d'héparine. Ces nodules disparaissent

habituellement après 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 produit phosphocalcique, comme dans certains cas d'insuffisance rénale chronique.

Une nécrose cutanée se produit très rarement, habituellement au point d'injection (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Cette réaction a été signalée à la fois avec l'héparine non fractionnée et les HFPM. Elle apparaît à la suite d'un purpura ou de taches érythémateuses infiltrées ou douloureuses, avec ou sans signes généraux. Dans de tels cas, il faut arrêter immédiatement le traitement.

Système endocrinien
Dans certains cas, l'héparine peut induire de l'hypoaldostéronisme réversible, parfois accompagné d'une hyperkaliémie et/ou d'une hyponatrémie, particulièrement chez les patients à risque (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Appareil génital
On a observé de très rares cas de priapisme.

7.3 Effets indésirables du médicament identifiés après la mise en marché

Les effets suivants ont été signalés dans le cadre de l'utilisation de FRAXIPARINE^{MD} après son homologation. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire, et qu'ils proviennent d'une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence ou d'établir un lien de causalité avec FRAXIPARINE^{MD} de façon fiable.

Peau et tissu sous-cutané
Ces effets indésirables sont rares et comprennent une éruption cutanée, de l'urticaire, de l'érythème et un prurit.

Troubles du système nerveux à
Mal de tête, migraine. Fréquence : inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament
FRAXIPARINE^{MD} (nadroparine calcique) doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des anticoagulants oraux, des (gluco-) corticostéroïdes à action générale, des dextrans, des inhibiteurs plaquettaires et des agents thrombolytiques. Sauf indication contraire, un traitement concomitant par l'aspirine est recommandé dans le cas des patients traités pour de l'angine instable et/ou un infarctus du myocarde sans onde Q (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

8.2 Interactions médicament-aliment
On n'a pas établi d'interactions avec des aliments.

8.3 Interactions médicament-herbe médicinale
On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

8.4 Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire.

9. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

FRAXIPARINE[MD] (nadroparine calcique) est une héparine de faible poids moléculaire (HFPM). Il s'agit d'un mélange hétérogène de chaînes de polysaccharides glycosaminoglycanes sulfatés. La nadroparine calcique est obtenue par la dépolymérisation d'héparine sodique de muqueuse de porc, suivie par des étapes d'extraction/purification et de conversion en sel calcique. Le poids moléculaire moyen de la nadroparine est approximativement de 4 300 daltons, et 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 avec ou sans un pentasaccharide spécifiquement caractérisé, qui est le site spécifique de liaison à haute affinité avec la protéine plasmatique appelée antithrombine III (ATIII). Cette liaison provoque une inhibition rapide du facteur Xa, responsable de la majeure partie de l'effet antithrombotique de la nadroparine. D'autres propriétés indépendantes de l'ATIII peuvent également contribuer à son activité antithrombotique, mais leur contribution relative est inconnue. Ces propriétés comprennent la stimulation de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), l'activation de la fibrinolyse par libération directe de l'activateur tissulaire du plasminogène par les cellules endothéliales, et la modification des paramètres hémorhéologiques (diminution de la viscosité du sang et augmentation de la fluidité membranaire des plaquettes et des granulocytes).

9.2 Pharmacodynamique

L'effet pharmacodynamique de la nadroparine semble principalement lié à son activité anti-Xa à environ 90 UI/mg (plage : 85 à 110 UI/mg), avec une activité anti-IIa à environ 27 UI/mg. Le ratio de l'activité anti-Xa à l'activité anti-IIa est autour de 3,5:1 pour la nadroparine, comparativement à 1:1 pour l'héparine. La présence de nadroparine n'est pas mesurée directement par sa concentration dans la circulation sanguine mais plutôt par son effet sur les mécanismes de la coagulation, c'est-à-dire par le niveau d'activité anti-Xa.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Tableau 11

Essai	**Résultats et conclusions**
Études *in vitro*	
Effets anticoagulant et antiprotéase *in vitro* de la nadroparine. Neutralisation par la protamine. 1) Temps de céphaline activé (TCA) 2) Temps de thrombine (TT) 3) Heptest 4) Dosage anti-Xa amidolytique 5) Dosage anti-IIa amidolytique Plasma : humain, primate,	Tests de la coagulation, dosages anti-Xa et anti-IIa amidolytiques : Après supplémentation à la nadroparine, l'activité dans le plasma humain et de singe étaient comparable à celle chez le lapin et le rat. L'activité associée à la nadroparine augmentait de façon dépendante de la concentration, mais dans une moindre mesure que dans le cas de l'héparine. Seule l'activité anti-IIa était neutralisée par la protamine. La nadroparine n'a pas modifié le TCA de manière significative comparativement à l'héparine. La protamine a complètement neutralisé l'activité de la nadroparine et de l'héparine sur le plan du TT. Heptest : L'activité antiprotéase de la nadroparine était semblable, quoiqu'inférieure, à celle de l'héparine. On a observé une neutralisation seulement légère de la nadroparine par la protamine. Toutes les activités *in vitro* de l'héparine, sauf l'activité anti-Xa amidolytique, ont été complètement neutralisées à un ratio protamine:héparine de 2:1.

Essai	Résultats et conclusions
lapin, rat.	
Études *in vivo*	
Effet de la nadroparine sur le saignement (i.v., s.c.). Neutralisation par la protamine. - extrémité distale de la queue de rat	Temps de saignement après la section transversale de la queue (secondes) : 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 * p sig. < 0,05 Seule l'héparine a été associée à une prolongation du temps de saignement de la queue de rat, qui a été inhibée par la protamine.
Activité antithrombotique chez le lapin et effet sur le temps de saignement chez le rat de 4 lots différents de nadroparine (s.c.).	Lapin : Dans le modèle expérimental de Wessler chez le lapin, les effets antithrombotiques de quatre lots différents de nadroparine à des doses de 76 et de114 UI anti-Xa/kg s.c. ont été comparables. Les légères différences observées n'étaient pas statistiquement ou biologiquement significatives. Rat : Les effets des 4 différents lots de nadroparine sur le temps de saignement chez le rat étaient comparables. Les différences n'étaient pas biologiquement ou statistiquement significatives. L'activité antithrombotique de l'héparine calcique était comparable à celle des 4 lots de nadroparine à 57 UI/kg; elle était plus active à 76 et à 114 UI/kg. L'allongement du temps de saignement par l'héparine calcique était supérieur à celui observé avec tous les lots de nadroparine (résultat statistiquement significatif).
Effets antithrombotiques de la nadroparine (i.v., s.c.) dans un modèle modifié de thrombose par stase sanguine chez le lapin. Neutralisation par la protamine. (Modèle de thrombose de Wessler modifié – thrombose induite par l'injection d'un concentré de complexe prothrombique, de venin de vipère de Russell, puis ligature des veines jugulaires)	I.v. : On note une inhibition de la thrombose proportionnelle à la dose de nadroparine, mais l'effet était significatif uniquement aux doses les plus élevées. Les essais sur l'activité anti-Xa (Heptest, méthode chromogénique) montrent une prolongation, ceux sur l'activité anti-IIa également, mais dans une moindre mesure. L'héparine (25 à 100 µg/kg) a un effet plus puissant. La protamine a neutralisé le potentiel antithrombotique de l'héparine complètement, et celui de la nadroparine, partiellement. S.c. : La nadroparine et l'héparine ont une efficacité comparable. Ici aussi, la protamine a neutralisé le potentiel antithrombotique de l'héparine complètement, mais pas celui de la nadroparine. Changements biologiques : Ils dépendaient de l'essai et en partie de la voie d'administration. En général, l'activité anti-Xa était moins neutralisée que les essais de coagulation. Avec les deux agents, on a montré une faible corrélation entre les essais et le % d'inhibition de la thrombose.
Effet de FRAXIPARINE^{MD} sur le saignement (i.v., s.c.). Neutralisation par la protamine. - oreille de lapin	Perte sanguine (RBCD x 109/L) 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 --- 2 i.v. 0,82* 0,36* 3 i.v. 0,16 --- * p sig. < 0,05 La nadroparine a causé une augmentation de la perte de sang proportionnelle à la dose, qui était significative à 3 mg/kg (i.v.). Faibles corrélations avec l'activité circulante anti-Xa et anti-IIa *ex vivo*. Des quantités équigravimétriques de protamine étaient nécessaires

Essai	Résultats et conclusions
	pour empêcher la perte de sang. L'héparine a causé une perte de sang plus importante. Aucun des agents n'a modifié la perte de sang à une dose de 3 mg/kg (s.c.), bien qu'une activité *ex vivo* ait été observée. La protamine a neutralisé les activités anti-Xa et anti-IIa de l'héparine, mais uniquement l'activité anti-IIa de la nadroparine.
Évolution de l'effet anticoagulant *ex vivo* de l'héparine (s.c., i.v.) ou de FRAXIPARINE[MD] et neutralisation *in vivo* par la protamine chez le macaque rhésus (Maccaca Mulatta).	**I.v. :** L'héparine et la nadroparine ont 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 selon l'essai. Les ASC étaient généralement plus grandes pour la nadroparine que pour l'héparine; cette dernière était plus facilement neutralisée que la nadroparine. **S.c. :** L'activité de la nadroparine était plus élevée et plus longue que celle de l'héparine (anti-Xa et Heptest). L'effet neutralisant de la protamine était plus faible qu'après un traitement par voie i.v. L'héparine était ici aussi plus facilement neutralisée que la nadroparine.

9.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 12 Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires en santé (moyenne ± ÉT)

Dose	ASC (UI anti-Xa•h/ml)	C_{max} (UIanti-Xa/ml)	T_{max} (h)	$T_{½}$ (h)
41 UI anti-Xa/kg (s.c.)	5,08 ± 1,22	0,61 ± 0,15	3,42 ± 1,17	3,79 ± 1,49
166 UI anti-Xa/kg (*i.d.* x 10 jours)	15,1 ± 2,3	1,34 ± 0,15	4,67 ± 1,1	11,2 ± 8,0

Absorption : Lors des études de pharmacocinétique, une relation linéaire a été établie entre la dose de nadroparine et l'activité anti-Xa plasmatique. La concentration maximale de la nadroparine est atteinte de 3 à 6 heures après l'injection sous-cutanée. L'état d'équilibre est atteint au jour 6. Après l'injection sous-cutanée, la biodisponibilité de la nadroparine est d'environ 98 %.

L'allongement maximum du temps de céphaline activé (TCA) et du temps de thrombine se produit environ 4 heures après l'administration.

L'administration sous-cutanée de doses prophylactiques (2 850 UI) de nadroparine à des volontaires en santé a induit un allongement négligeable des valeurs maximales de TCA et du temps de thrombine (2 secondes) après 4 heures, et le TCA est revenu à la valeur initiale à 8 heures. Après l'administration de doses thérapeutiques, le TCA n'était que légèrement allongé (1,2 fois la valeur du témoin; avec l'héparine non fractionnée, les doses curatives visent à augmenter le TCA de 1,5 à 2,5 fois la valeur du témoin).

Distribution : Le volume de distribution moyen est estimé à 3,59 l pour les humains.

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

Élimination : Bien que l'activité anti-Xa persiste pendant au moins 18 heures après l'injection, la demi-vie d'élimination est approximativement de 3,5 heures. La nadroparine est éliminée principalement par des mécanismes rénaux non saturables, bien que des données récentes suggèrent un métabolisme hépatique avant

l'élimination rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de FRAXIPARINE[MD] n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées : Lors d'une étude menée auprès de 12 patients gériatriques (âge : 59 à 69 ans; n = 6 par sexe) présentant une fonction rénale normale, l'activité anti-Xa maximale et l'exposition totale moyennes étaient plus élevées de 22 % et de 45 %, respectivement, comparativement aux valeurs observées dans le cadre d'une étude similaire menée chez des volontaires en santé. La demi-vie moyenne de l'activité anti-Xa était comparable pour les deux études. Étant donné que la fonction rénale diminue généralement avec l'âge, l'élimination de l'activité anti-Xa de la nadroparine peut être plus lente chez les sujets âgés (voir ci-dessous la section Pharmacocinétique, Insuffisance rénale). La possibilité d'une insuffisance rénale dans ce groupe d'âge doit être prise en considération et la posologie doit être ajustée en conséquence (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les personnes âgées recevant une HFPM sont exposées à un risque accru d'hémorragie. Il est conseillé d'accorder une attention particulière à la posologie et aux médicaments concomitants, surtout aux préparations antiplaquettaires. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients âgés de faible poids corporel (< 45 kg) et les patients prédisposés à une réduction de la fonction rénale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pour les personnes âgées exposées à un risque médical élevé (insuffisance respiratoire et/ou infection pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque), qui sont immobilisées à cause d'une maladie aiguë ou hospitalisées dans une unité de soins intensifs, une réduction de la dose à 0,3 ml (2 850 UI anti-Xa) peut être appropriée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : Deux études menées auprès de 12 volontaires en santé (hommes et femmes jeunes ou âgés) n'ont montré aucun effet significatif sur le plan clinique du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de la nadroparine.

Polymorphisme génétique : L'effet du polymorphisme génétique sur les propriétés pharmacocinétiques de la nadroparine n'a pas été étudié.

Origine ethnique : L'effet de la race sur les propriétés pharmacocinétiques de la nadroparine n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a évalué les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la nadroparine. Comme l'insuffisance hépatique est associée à un risque accru d'hémorragie, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de la nadroparine à ces patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : Lors d'une étude clinique portant sur la pharmacocinétique de la nadroparine administrée par voie intraveineuse à des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale (clairances de la créatinine < 10 ml/min, de 10 à 20 ml/min, de 30 à 50 ml/min et de 75 à 200 ml/min), une corrélation a été observée entre la clairance de la nadroparine et la clairance de la créatinine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 36 à 43 ml/min), l'ASC et la demi-vie moyennes étaient plus élevées de 52 % et de 39 %, respectivement, comparativement à celles observées chez les volontaires en santé. Chez ces patients, la clairance plasmatique moyenne de la nadroparine était plus faible, correspondant à 63 % de la normale. Une grande variabilité interindividuelle a été observée dans cette étude. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 10 à 20 ml/min), l'ASC et la demi-vie moyennes étaient plus élevées de 95 % et de 112 %, respectivement, comparativement à celles observées chez les

volontaires en santé. La clairance plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave était plus faible, correspondant à 50 % de celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 3 à 6 ml/min) hémodialysés, l'ASC et la demi-vie moyennes étaient plus élevées de 62 % et de 65 %, respectivement, comparativement à celles observées chez les volontaires en santé. La clairance plasmatique chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale grave a été plus faible, correspondant à 67 % de celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

10. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Fraxiparine : Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. **Fraxiparine Forte :** Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Ne pas congeler. Ne pas réfrigérer, car l'injection d'une solution froide peut être douloureuse. Les seringues sont conçues pour un usage unique seulement. Jeter toute portion inutilisée de la solution. Ne pas mélanger avec d'autres préparations ou re-délivrer.

11. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

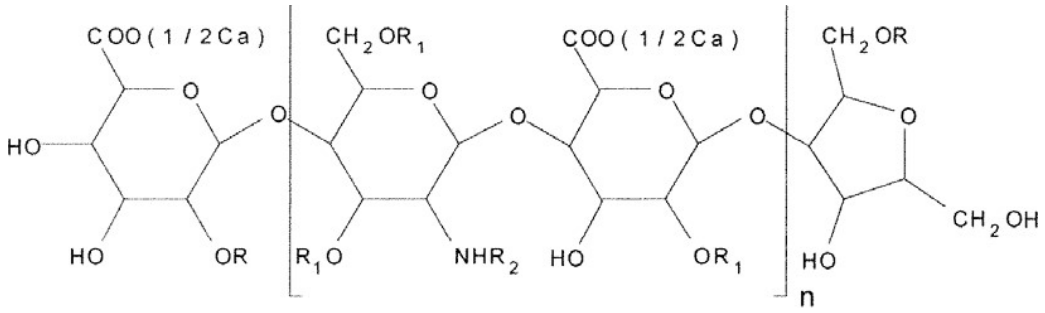
Nom propre : Nadroparine calcique

Nom chimique : Fragments du glycosaminoglycane héparine.

Définition de la nadroparine calcique de l'OMS : Sel calcique d'héparine dépolymérisée obtenue par fragmentation à l'acide nitreux de l'héparine extraite de la muqueuse intestinale de porc. La plupart des composés portent un acide 2-O-sulpho-α-L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice et une structure 6-O-sulpho-2-5-anhydro-D-mannitol à l'extrémité réductrice de leur chaîne. On compte approximativement 2,1 groupements sulfate par unité disaccharidique.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Cette substance pharmaceutique comprend des fragments de glycosaminoglycane héparine de poids moléculaires variés. Leur poids moléculaire moyen est d'environ 4 300 daltons, et 75 % à 95 % des chaînes de glycosaminoglycanes ont un poids moléculaire compris entre 2 000 et 8 000 daltons.

Formule développée :



R = SO_3(1/2Ca)

R_1 = H or SO_3(1/2Ca)

R_2 = H or SO_3(1/2Ca) or CO-CH_3

n = 2 to 16 (for about 90% of the components)

Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre hygroscopique blanche ou presque blanche

Solubilités : Très soluble dans l'eau et l'acide chlorhydrique 0,1 N. Presque insoluble dans le méthanol, le chlorure de méthylène, l'éthanol, le diméthylformamide, l'acétone et l'acétate d'éthyle.

pH : Nadroparine calcique : entre 5,5 et 8,0 (solution aqueuse à 1,0 %)

Composition :

FRAXIPARINE^{MD} : Nadroparine calcique à 9 500 UI anti-Xa/ml; EPPI (eau pour préparation injectable) q.s.p. 1 ml; ajustement du pH (entre 5,5 et 7,5) avec l'acide chlorhydrique et/ou l'hydroxyde de calcium.

FRAXIPARINE^{MD} FORTE :
Nadroparine calcique à 19 000 UI anti-Xa/ml, EPPI (eau pour préparation injectable) q.s.p. 1 ml; ajustement du pH (entre 4,5 et 7,5) avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de calcium.

13. ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

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 seule étude pivot (IVB1) auprès de 1 909 patients. L'âge des patients variait de 23 à 88 ans (âge moyen: 61 ans) et 52 % étaient des hommes et 48 %, des femmes.

Tableau 13 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur la prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie générale

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
1	Comparaison en ouvert, prospective, à répartition aléatoire, stratifiée, en groupes parallèles	FRAXIPARINE^{MD} s.c. : 7 500 U Inst Choay 2 h avant la chirurgie et 7 h après la chirurgie; une fois par jour par la suite jusqu'au 7e jour après la chirurgie Durée : 7 jours après la chirurgie	1896	61 (23-88)	52 % d'hommes 48 % de femmes

Cette étude pivot a révélé qu'une prophylaxie par FRAXIPARINE^{MD} réduit significativement plus la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP; 27/960, 2,8 %) que la prophylaxie par héparine non fractionnée (42/936, 4,5 %) ($p < 0,05$). La différence était particulièrement importante pour les cas de thrombose

proximale, soit 4 (0,4 %) des patients traités par FRAXIPARINE^{MD} et 13 (1,4 %) des patients traités par héparine non fractionnée ($p < 0,05$). La thrombose proximale est généralement considérée comme étant le précurseur de l'embolie pulmonaire (EP) le plus probable. Lors de l'étude pivot, on a signalé 2 cas d'EP pour le groupe traité avec FRAXIPARINE^{MD}, comparativement à 5 cas d'EP pour le groupe traité avec de l'héparine non fractionnée.

Il n'y avait aucune différence entre les groupes de traitement en matière de complications hémorragiques. La perte de sang intra et postopératoire, le nombre d'hématomes et la fréquence de transfusions de grand volume étaient comparables dans les deux groupes. Cet essai a démontré qu'une injection quotidienne de FRAXIPARINE^{MD} (0,3 ml par jour, s.c.) réduit de manière significative le nombre d'épisodes de TVP, comparativement au groupe traité avec de l'héparine non fractionnée, avec une tolérabilité semblable (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Tableau 14 Résultats d'efficacité de l'étude #1 sur la prophylaxie des épisodes thromboemboliques après une chirurgie générale

Paramètre d'évaluation	**Valeur et signification statistique associées pour FRAXIPARINE^{MD} à 7 500 U Inst Choay (s.c., *i.d.*)[1]**	**Valeur et signification statistique associées pour l'héparine calcique non fractionnée à 5 000 UI (s.c., *i.d.*)[1]**
Tous les patients traités dans le cadre d'une chirurgie générale	**n = 960**	**n = 936**
Tous les patients évaluables après la chirurgie générale		
Thrombose veineuse profonde (TVP)	27/960 2,8 %[2]	42/936 4,5 %[2]
Thrombose veineuse profonde proximale	4/960 0,4 %[3]	13/936 1,4 %[3]
Embolie pulmonaire (EP)	2/960 0,2 %[4]	5/936 0,5 %[4]

1 FRAXIPARINE^{MD} a été administré 2 heures avant et 8 heures après l'opération, ensuite une fois par jour pendant 7 jours. L'héparine calcique non fractionnée a été administrée 2 heures avant l'opération, puis toutes les 8 heures après l'opération, pendant un maximum de 7jours.
2 valeur $p = 0,034$
3 valeur $p < 0,05$
4 valeur p non disponible

Prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie orthopédique (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

L'étude IVB8 a été menée auprès de patients âgés de plus de 40 ans en moyenne (intervalle de 33 à 88 ans; 45 % d'hommes et 55 % de femmes) subissant une arthroplastie totale de la hanche. Il s'agit d'une intervention à haut risque très fréquente. Les patients ayant subi une anesthésie rachidienne ont été exclus de cette étude. Au total, 409 patients ont été traités pendant 10 ± 1 jours.

Tableau 15 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur la prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie orthopédique

Numéro d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
2	Ouvert, à répartition aléatoire, évaluation comparative (à l'insu) du critère d'efficacité	FRAXIPARINE^{MD} s.c. : 100 U Inst Choay/kg 12 h avant la chirurgie puis quotidiennement jusqu'au jour 3; 150 U Inst Choay/kg/jour du jour 4 au jour 10 ± 1 Durée : 10 jours	409	63,3 (33-88)	45 % d'hommes 55 % de femmes

L'incidence globale des TVP était comparable entre les groupes de traitement évaluables pour l'efficacité recevant FRAXIPARINE^{MD} (13 %) et l'héparine non fractionnée (16 %). Toutefois, l'incidence de la TVP proximale (le précurseur de l'EP le plus probable) était significativement plus faible dans le groupe de traitement évaluable pour l'efficacité recevant FRAXIPARINE^{MD} (3 %) que dans le groupe traité avec de l'héparine non fractionnée (13 %) ($p < 0,001$). De plus, l'incidence d'EP était plus faible dans le groupe recevant FRAXIPARINE^{MD} (0,5 %, 1/198) que dans le groupe recevant de l'héparine non fractionnée (2 %, 4/199 dont un décès).

Cette étude a fourni de bons éléments de preuve qu'une seule dose quotidienne de FRAXIPARINE^{MD} est significativement plus efficace que trois doses quotidiennes d'héparine non fractionnée pour la prévention de la TVP proximale après une arthroplastie totale de la hanche, et ne nécessite aucun ajustement de la dose basé sur un test de coagulation. L'incidence globale de TVP et d'EP a été plus faible pour le groupe traité avec FRAXIPARINE^{MD}, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative. On a signalé davantage d'EP dans le groupe traité avec de l'héparine non fractionnée, dont une EP mortelle. FRAXIPARINE^{MD} semble aussi bien toléré qu'une héparine non fractionnée dans les populations de patients étudiées. Le nombre d'épisodes majeurs n'a pas différé significativement entre les deux groupes, mais l'incidence d'hémorragie et de thrombopénie était plus faible pour le groupe sous FRAXIPARINE^{MD} (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Tableau 16 Résultats d'efficacité de l'étude #2 sur l'efficacité de la prophylaxie des épisodes thromboemboliques après une chirurgie générale

Paramètre d'évaluation	Valeur et signification statistique associées pour FRAXIPARINE[MD] 100 ou 150 U Inst Choay/kg (s.c., *i.d.*)[1]	Valeur et signification statistique associées pour Héparine non fractionnée 4 000 UI/kg/h (s.c., *t.i.d.*)[1]
Tous les patients en chirurgie orthopédique traités	**n = 205**	**n = 204**
Tous les patients en chirurgie orthopédique évaluables		
Thrombose veineuse profonde (TVP) proximale	5/174 2,9 %[2]	23/175 13,2 %[2]
TVP en général	22/174 12,6 %[3]	28/175 16 %[3]
Embolie pulmonaire (EP)	1/198 0,5 %[5]	4/199[4] 2,0 %[5]

1 FRAXIPARINE[MD] a été administré à raison de 100 U Inst Choay/kg 12 heures avant l'opération, puis de 100 U Inst Choay/kg une fois par jour jusqu'au jour 3, et 150 U Inst Choay/kg une fois par jour du jour 4 au jour 10 ± 1. L'héparine non fractionnée a été administrée 10 à 24 heures avant la chirurgie, suivie d'une 2e dose ajustée selon le TCA 2 heures avant la chirurgie, et de trois doses par jour ajustées selon la TCA du jour 1 au jour 10 ± 1.
2 valeur p < 0,001
3 valeur p = 0,45
4 Un cas d'embolie pulmonaire fatale est survenu dans le groupe sous héparine non fractionnée
5 valeur p < 0,37

Les renseignements appuyant l'innocuité et l'efficacité de FRAXIPARINE[MD] utilisé pour la prophylaxie des événements thromboemboliques chez les patients exposés à un risque médical élevé proviennent d'une revue systématique des essais cliniques ayant permis d'obtenir des preuves de qualité modérée.

TRAITEMENT

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

L'objectif de ces études pivots était de traiter les EP modérées à grave ou les TVP proximales des membres inférieurs d'origine médicale ou chirurgicale. L'âge moyen des patients était > 60 ans pour les études pivots IVB11 et IVB12, et variait de 55 à 65 ans pour les 4 groupes de traitements de l'étude IVB13.

Tableau 17 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur le traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
3	Comparaison en ouvert, à répartition aléatoire et en groupes parallèles	FRAXIPARINE[MD] s.c. : 225 U Inst Choay/kg/jour en deux injections quotidiennes HNF i.v. :perfusion initiale de 20 UI/kg/h, puis ajustée selon le TCA ou une mesure équivalente Durée : 10 jours	166	62 (17-92)	57 % d'hommes 43 % de femmes
4	Comparaison en ouvert,	FRAXIPARINE[MD] s.c. :	170	63,7	61 % d'hommes

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
	à répartition aléatoire et en groupes parallèles	225 U Inst Choay/kg/jour en deux injections quotidiennes, dose ajustée en fonction du poids HNF i.v. : Perfusion i.v. initiale de 100 UI/kg/h, suivie d'une perfusion continue; dose ajustée selon le TCA Durée : 10 jours		(22-87)	39 % de femmes
5	Comparaison en ouvert, à répartition aléatoire et en groupes parallèles pour la détermination de la dose	FRAXIPARINE^{MD} s.c. : Groupe 1 : 200 U Inst Choay/kg *b.i.d.* Groupe 2 : 200 U Inst Choay/kg *t.i.d.* Groupe 3 : 300 U Inst Choay/kg *t.i.d.* HNF i.v. : dose de charge i.v. de 50 UI/kg, puis 600 UI/kg/jour, puis dose ajustée selon le TCA Durée : 14 ± 1 jours	101	60 (plage d'âge non précisée)	43 % d'hommes 57 % de femmes

Au cours de l'étude IVB13 portant sur la détermination de la dose, les deux doses faibles de FRAXIPARINE^{MD} (200 U Inst Choay/kg *b.i.d.* et 200 U Inst Choay/kg *t.i.d.*) et l'héparine non fractionnée ont causé un changement significatif dans le pourcentage d'obstruction pulmonaire et l'indice de Miller pendant les 8 jours de traitement ($p < 0,0001$ pour chaque paramètre). L'évolution des signes cliniques de l'EP était similaire dans ces trois groupes de traitement. Cette étude a démontré que FRAXIPARINE^{MD} est aussi efficace que l'héparine non fractionnée pour le traitement de l'EP et que la posologie de 300 U Inst Choay *t.i.d.* est trop élevée pour ces patients. Les patients du groupe recevant 300 U Inst Choay *t.i.d.* ont arrêté le traitement en raison de complications hémorragiques.

Lors des deux études pivots de phase III (IVB11 et IVB12), l'efficacité du traitement était évaluée d'après les scores phlébographiques d'Arnesen et de Marder obtenus au jour 10 et au jour 0. Les deux études ont démontré que FRAXIPARINE^{MD} et l'héparine non fractionnée induisent une amélioration des scores, mais l'amélioration était significativement plus importante avec FRAXIPARINE^{MD} ($p < 0,05$).

Dans l'étude IVB11, les résultats des cas médicaux et chirurgicaux ont été analysés séparément. La réduction des scores était significative pour le sous-groupe médical, mais n'a pas atteint la signification statistique pour le sous-groupe chirurgical, possiblement en raison du petit nombre de patients ($n = 38$). Lorsque l'analyse portait uniquement sur les EP proximales, l'amélioration des scores était significative pour FRAXIPARINE^{MD} ($p = 0,0001$), mais pas pour l'héparine non fractionnée.

Pendant l'étude IVB12, un plus grand nombre de patients ont développé des complications thromboemboliques avec de l'héparine non fractionnée (12/85, 14 %) qu'avec FRAXIPARINE^{MD} (6/85, 7 %), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. L'amélioration significative des scores de Marder du groupe traité avec

FRAXIPARINE^{MD} était supérieure à celle du groupe traité avec de l'héparine non fractionnée ($p \leq 0,05$). En outre, moins de patients ayant reçu FRAXIPARINE^{MD} ont présenté des anomalies à la scintigraphie pulmonaire ($p \leq 0,05$).

Les données de ces trois études pivots (IVB11, IVB12 et IVB13) semblent indiquer que le taux de mortalité est comparable chez les patients traités par FRAXIPARINE^{MD} et chez les patients traités par héparine non fractionnée. De plus, les trois études ont révélé une tendance à la réduction des EP avec FRAXIPARINE^{MD}, mais le nombre de patients était trop restreint pour déceler des changements statistiquement significatifs. L'incidence des hémorragies majeures est plus faible avec FRAXIPARINE^{MD} (200 U Inst Choay/kg *b.i.d.*) que l'héparine non fractionnée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

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

Au total, 3 468 patients ont pris part à l'étude P2628 multicentrique, comparative, à groupes parallèles et à double insu, comparant un traitement sous-cutané par FRAXIPARINE^{MD} de 6 ± 2 jours ou de 14 jours à un traitement intraveineux par héparine non fractionnée. Les patients étaient âgés de 26 à 97 ans et présentaient de l'angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q. Le critère principal d'efficacité combinait le décès d'origine cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'angine récurrente ou réfractaire au jour 14.

Tableau 18 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur le traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
6	Multicentrique, en groupes parallèles, comparatif, à répartition aléatoire, à double insu	FRAXIPARINE^{MD} s.c. et i.v. : 86 UI/kg en bolus i.v., puis 86 UI/kg s.c. toutes les 12 heures, pour 6 ± 2 jours ou pour 14 jours Durée : 3 mois	n = 3 468	64,5 (26-97)	59 % d'hommes 41 % de femmes

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée sur le plan de l'incidence des événements combinés dans le critère d'évaluation principal, soit la mortalité cardiaque, l'infarctus du myocarde ou l'angine réfractaire ou récurrente au jour 14, entre le groupe recevant l'HNF (18,1 %), le groupe recevant FRAXIPARINE^{MD} pendant 6 jours (17,8 %) et le groupe recevant FRAXIPARINE^{MD} pendant 14 jours (20,0 %) ($p = 0,33$). Prolonger le traitement par FRAXIPARINE^{MD} jusqu'à 14 jours n'a procuré aucun bienfait additionnel.

Les trois groupes n'ont présenté aucune différence statistiquement significative concernant les critères secondaires (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde fatal ou non fatal, critère combinant le décès toutes causes confondues, l'infarctus du myocarde non fatal, l'angine réfractaire ou récurrente, les interventions de revascularisation ou la revascularisation d'urgence).

Une comparaison des données d'innocuité au jour 14 entre le groupe traité avec FRAXIPARINE^{MD} pendant 6 jours et le groupe traité avec de l'héparine non fractionnée a révélé une incidence comparable des hémorragies majeures et une incidence légèrement plus faible des effets indésirables graves pour lesquels un lien avec le médicament à l'étude n'a pas été exclu (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le nombre d'hémorragies majeures recensées au jour 14 et au mois 3 était plus élevé de façon statistiquement significative dans le groupe traité avec la nadroparine pendant 6 jours. Le nombre d'événements indésirables

dans la catégorie « troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation » de la classification par système et appareil de l'organisme était plus élevé de façon statistiquement significative pour le traitement par FRAXIPARINE[MD] pendant 14 jours que pour les deux traitements de courte durée ($p < 0,001$).

Efficacité de FRAXIPARINE[MD] par injection pour l'angine instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q

Tableau 19 Résultats de l'étude #6 sur les événements cardiaques combinés[2]

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur et signification statistique associées pour FRAXIPARINE[MD] s.c. 86 UI/kg deux fois par jour[1] 6 ± 2 jours	Valeur et signification statistique associées pour FRAXIPARINE[MD] s.c. 86 UI/kg deux fois par jour[1] 14 jours	Valeur et signification statistique associées pour l'héparine non fractionnée i.v. Perfusion de 1 250 UI/h, 6 ± 2 jours
Tous les patients traités	**n = 1 166**	**n = 1 151**	**n = 1 151**
Tous les patients évaluables			
Jour 6	161/1 164 13,8 % -1,1 % (-4,0 % - 1,8 %)[3]	182/1 151 15,8 % 0,9 % (-2,1 % - 3,8 %)[4]	171/1 146 14,9 %
Jour 14	207/1 164 17,8 % -0,3 % (-3,4 % - 2,8 %)[3]	230/1 149 20,0 % 1,9 % (-1,3 % - 5,1 %)[4]	207/1 144 18,1 %
Mois 3	257/1 150 22,3 % 0,1 % (-3,3 % - 3,5 %)[3]	300/1 145 26,2 % 4,0 % (0,4 % - 7,5 %)[4]	252/1 133 22,2 %

1 FRAXIPARINE[MD] 86 UI/kg en bolus i.v., puis 86 UI/kg s.c. toutes les 12 heures pendant 6 ± 2 jours ou 14 jours; héparine non fractionnée 5 000 UI en bolus i.v., puis perfusion i.v. initiale de 1 250 UI/h, puis dose ajustée au TCA pendant 6 ± 2 jours.

2 Le principal critère d'efficacité des événements cardiaques combinés comprenait le décès d'origine cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'angine réfractaire ou la récurrence d'une angine instable.

3 Différence absolue (FRAXIPARINE[MD] 6 jours *vs* héparine non fractionnée) et IC à 95 % pour les événements cardiaques combinés.

4 Différence absolue (FRAXIPARINE[MD] 14 jours *vs* héparine non fractionnée) et IC à 95 % pour les événements cardiaques combinés.

PRÉVENTION

Prévention de la formation de caillots pendant l'hémodialyse

La formation de caillots de sang dans la circulation extracorporelle (CEC) peut être évitée par l'administration d'héparine standard. La dose bolus initiale doit généralement être suivie de plusieurs doses bolus additionnelles ou d'une perfusion continue. La demi-vie plus longue de la nadroparine signifie que ce désavantage peut être surmonté. Deux études pivots menées auprès de 109 patients ont examiné la prévention de la formation de caillots pendant l'hémodialyse.

Les études IVB15 et IVB16 étaient menées sur des populations de patients similaires comprenant des patients atteints d'insuffisance rénale chronique stable traitée par hémodialyse chronique ou intermittente. L'âge moyen dans les deux populations était similaire, de 55 et 54 ans respectivement dans IVB15 et IVB16. Pour ces études, le critère principal d'efficacité était l'absence de caillots dans la CEC et la qualité de la restitution sanguine.

Tableau 20 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur la prévention de la formation de caillots pendant l'hémodialyse

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
7	Comparaison en ouvert, à répartition aléatoire stratifiée	FRAXIPARINE^{MD} i.v. : 150 U Inst Choay/kg si hématocrite ≤ 30 %; 200 U Inst Choay/kg si > 30 %; dose ensuite ajustée individuellement Durée : 26 semaines	101	54 (20-79)	60 % d'hommes 40 % de femmes

L'étude IVB15 portant sur la détermination de la dose a utilisé l'apparition de caillots dans la CEC (filtre, piège à bulles et ligne) comme critère de qualité de la restitution sanguine. La plus faible dose de nadroparine (5 000 U Inst Choay) a donné lieu à un mauvais résultat clinique et une restitution sanguine de piètre qualité. Par contre, des résultats satisfaisants ont été obtenus avec 10 000 et 15 000 U Inst Choay anti-Xa de nadroparine, et avec l'héparine non fractionnée. La dose de 15 000 U Inst Choay a semblé réduire la formation de fibrine. Cette étude suggère qu'une dose bolus unique d'au moins 10 000 U Inst Choay au début d'une séance de dialyse de 4 heures serait suffisante, indépendamment du poids du patient.

Lors de l'étude IVB16, des nombres comparables de patients traités par FRAXIPARINE^{MD} ou par héparine non fractionnée ont achevé le traitement de 26 semaines sans formation de caillot ni événement hémorragique pertinents sur le plan clinique. Pendant la séance des semaines 4, 13 et 26, la qualité de la restitution sanguine était comparable pour les deux groupes de traitement. De plus, ces groupes n'ont montré aucune différence en matière de caillots visibles dans la CEC aux semaines 4, 13 et 26 à chaque centre clinique. Toutefois, les données compilées à la semaine 13 ont révélé qu'un plus grand nombre de patients traités par FRAXIPARINE^{MD} que de patients traités par héparine non fractionnée avaient développé des caillots ($p = 0,04$). D'autre part, il n'y a pas eu de différence de la qualité de la restitution entre les patients stratifiés en fonction de l'hématocrite. Ces résultats suggèrent que les doses de FRAXIPARINE^{MD} utilisées sont aussi efficaces que l'héparine non fractionnée pour le maintien de la qualité de la restitution sanguine dans la CEC.

Les résultats de ces deux études suggèrent qu'une seule dose bolus de FRAXIPARINE^{MD} administrée avant une séance d'hémodialyse représente un traitement antithrombotique efficace et bien toléré. Pour les événements majeurs analysés dans l'évaluation de l'innocuité, soit la mortalité, l'hémorragie et la thrombopénie, FRAXIPARINE^{MD} et l'héparine non fractionnée n'ont pas significativement différé (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les doses doivent être adaptées aux besoins de chaque patient en prenant en compte son poids corporel, son taux d'hématocrite, le type de membrane de dialyse, l'usage d'héparine pour amorcer la CEC, la durée de la séance, le risque hémorragique et l'expérience antérieure avec une héparine non fractionnée.

14. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë
Les doses létales médianes (DL_{50}) de nadroparine intraveineuse chez le rat et le lapin sont > 1 000 mg/kg pour les mâles et les femelles. La DL_{50} de la nadroparine sous-cutanée est > 1000 mg/kg chez le rat et > 200 mg/kg chez le lapin. (Les doses cliniques sont < 3 mg/kg/jour.)

Toxicité chronique
Des injections quotidiennes sous-cutanées de nadroparine (2,5, 10 ou 40 mg/kg/jour) à des rats pendant 26 semaines ont provoqué une réaction hémorragique locale chez les animaux recevant > 10 mg/kg/jour. Les modifications des profils hématologique et biochimique étaient conformes à l'activité pharmacologique de la nadroparine; il n'y a eu aucun résultat inattendu. La nadroparine n'a causé aucune diminution de la teneur en calcium des os. La dose sans effet était de 2,5 mg/kg/jour.

Lorsque des injections sous-cutanées répétées de nadroparine (2,5, 10 ou 40 mg/kg/jour) ont été administrées à des chiens, la plus forte dose a causé des hématomes importants. Par contre, aucun événement toxicologique significatif n'a été observé lorsque les chiens ont reçu des doses quotidiennes de nadroparine (5, 15 ou 50 mg/kg/jour) par voie intraveineuse pendant 26 semaines. Des résultats comparables ont été obtenus avec de l'héparine non fractionnée. On a constaté une augmentation de la masse hépatique, mais sans changement morphologique.

Études sur la reproduction
Des injections quotidiennes sous-cutanées de nadroparine (0, 2,5, 10 et 40 mg/kg/jour) n'ont eu aucun effet sur la fertilité ou l'accouplement chez le rat. Concernant la progéniture, ce traitement n'a pas modifié le développement, la fertilité et la performance de reproduction de la génération F1, et n'a eu aucun effet sur la génération F2, à l'exception d'une diminution du gain de poids et d'un retard dans certains tests de développement pour les petits des femelles ayant reçu 40 mg/kg/jour (dose équivalente à environ 4 500 UI/kg).

La dose de nadroparine calcique provoquant des signes de toxicité maternelle (40 mg/kg/jour) n'a eu aucun effet tératogène chez le rat ou le lapin.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrFRAXIPARINEMD
nadroparine calcique pour injection (9 500 UI anti-Xa/ml)
PrFRAXIPARINEMD FORTE
nadroparine calcique pour injection (19 000 UI anti-Xa/ml)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FRAXIPARINEMD et FRAXIPARINEMD FORTE et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de FRAXIPARINEMD et de FRAXIPARINEMD FORTE**.**

FRAXIPARINEMD et FRAXIPARINEMD FORTE contiennent le même médicament à différentes concentrations. Ce dépliant utilise FRAXIPARINEMD comme nom général pour désigner FRAXIPARINEMD et FRAXIPARINEMD FORTE lorsque les renseignements s'appliquent aux deux concentrations.

Pourquoi FRAXIPARINEMD et FRAXIPARINEMD FORTE sont-ils utilisés?
FRAXIPARINEMD sert à empêcher la coagulation du sang aux mauvais endroits après une intervention chirurgicale ou pendant une hémodialyse, pendant une immobilisation posant un risque de développement de caillots sanguins, et aussi à traiter des caillots de sang existants qui obstruent les vaisseaux sanguins. FRAXIPARINEMD est indiqué pour être utilisé dans le traitement de la douleur à la poitrine et de l'affection cardiaque à laquelle elle est associée.

FRAXIPARINEMD FORTE est une injection à une concentration plus élevée que FRAXIPARINEMD et est utilisé pour le traitement de caillots sanguins dans une veine profonde (les vaisseaux sanguins qui transportent le sang vers le cœur).

Comment FRAXIPARINEMD agit-il?
FRAXIPARINEMD est un genre de médicament appelé héparine de faible poids moléculaire (HFPM). Il agit en retardant le processus de la coagulation du sang. Ce dernier demeure fluide, ce qui empêche la formation de caillots qui pourraient obstruer des vaisseaux sanguins. FRAXIPARINEMD inhibe la formation de thrombine dans le corps. La thrombine est une protéine naturellement présente dans le sang, qui contribue à la formation de caillots sanguins.

Quels sont les ingrédients de FRAXIPARINEMD?
Ingrédients médicinaux : Nadroparine calcique
Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de calcium pour l'ajustement du pH, eau pour injection

FRAXIPARINEMD et FRAXIPARINEMD FORTE sont offerts sous les formes posologiques qui suivent :
FRAXIPARINEMD (nadroparine calcique, 9 500 UI anti-Xa/ml) est offert en seringues en 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
1,0 ml (seringue graduée)	9 500 UI anti-Xa	Violet

FRAXIPARINE^{MD} FORTE (nadroparine calcique, 19 000 UI anti-Xa/ml) est offert en seringues en verre jetables unidoses préremplies de :

0,6 ml (seringue graduée)	11 400 UI anti-Xa	Process Blue
0,8 ml (seringue graduée)	15 200 UI anti-Xa	Magenta
1,0 ml (seringue graduée)	19 000 UI anti-Xa	Reflex Blue

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

Ne prenez pas FRAXIPARINE^{MD} si :

- vous êtes allergique à FRAXIPARINE^{MD} ou à l'un de ses ingrédients ou à d'autres HFPM ou à l'héparine;
- vous avez des antécédents de thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes dans le sang);
- vous avez une infection bactérienne dans le cœur (endocardite bactérienne);
- vous avez un saignement actif ou toute autre maladie pouvant être liée à un risque accru de saignement;
- vous avez un trouble majeur de la coagulation (diathèse hémorragique, hémophilie);
- vous avez un saignement dû à un ulcère gastrique ou duodénal aigu (ulcère/saignement à l'estomac ou à l'intestin);
- vous avez des antécédents d'hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau ou contre le cerveau);
- vous êtes atteint d'hypertension artérielle;
- vous avez des troubles de la rétine de l'œil liés au diabète ou à une hémorragie;
- vous avez des lésions et/ou des interventions chirurgicales au système nerveux central (cerveau ou colonne vertébrale), aux yeux ou aux oreilles;
- vous avez de graves problèmes aux reins, à moins que l'on vous ait prescrit FRAXIPARINE^{MD} pour prévenir la formation de caillots;
- Si on vous administre des doses élevées de FRAXIPARINE^{MD}, votre médecin évaluera si certaines formes d'anesthésie (médicaments contre la douleur administrés par voie rachidienne ou épidurale) vous conviennent.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FRAXIPARINE^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez certains médicaments qui peuvent accentuer l'effet de FRAXIPARINE^{MD} sur le saignement. Il est important de mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez actuellement. **Pendant votre traitement avec FRAXIPARINE^{MD}, ne prenez que les médicaments prescrits par votre médecin;**
- si on vous a prescrit FRAXIPARINE^{MD}, il est impératif que vous suiviez les instructions de votre médecin ou de votre infirmière lorsque vous utilisez le médicament. Vous devez vous administrer uniquement les injections prescrites pendant toute la période indiquée par le médecin. **FRAXIPARINE^{MD} ne doit pas être administré par voie intramusculaire;**
- si vous devez consulter un autre médecin ou un dentiste, il est très important de lui dire que vous prenez FRAXIPARINE^{MD};
- si vous avez des prothèses valvulaires cardiaques;
- si vous avez une maladie cardiaque, y compris de l'angine et une crise cardiaque récente;
- si vous prenez des médicaments contenant de l'AAS (par ex., ASPIRIN^{MD}), ou d'autres médicaments pour

réduire la coagulation du sang comme la warfarine, ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS : des médicaments utilisés pour traiter la douleur et/ou l'inflammation des muscles ou des articulations), y compris les médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance (voir la section INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT);

- si vous avez toute autre maladie susceptible d'augmenter le risque de saignement (comme une chirurgie récente ou un ulcère d'estomac);
- si vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- si vous êtes allergique au latex;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez; vous devez en aviser votre médecin afin qu'il puisse évaluer les risques pour vous et votre enfant.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FRAXIPARINE^{MD} :

- autres fluidifiants du sang (anticoagulants oraux),
- (gluco-) corticostéroïdes systémiques,
- inhibiteurs plaquettaires,
- agents thrombolytiques ou AAS (p. ex., ASPIRIN^{MD}).

Comment prendre FRAXIPARINE^{MD} :

<u>Dose habituelle :</u>

Mode d'administration de FRAXIPARINE^{MD} :
FRAXIPARINE^{MD} 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 votre infirmière effectuera votre première injection de FRAXIPARINE^{MD} à moins de 24 heures de votre opération.

Une fois de retour chez vous, vous pourriez devoir poursuivre vos injections de FRAXIPARINE^{MD}.

Instructions d'autoinjection de FRAXIPARINE^{MD} :
Votre médecin peut vous demander de poursuivre les injections de FRAXIPARINE^{MD} 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^{MD} avant votre congé de l'hôpital. Il est très important que vous suiviez exactement ces instructions. Si vous avez des questions, veuillez demander les explications nécessaires à votre médecin ou à l'infirmière.

Comment retirer la seringue de l'emballage
Pour éviter d'endommager la seringue contenant le produit, il est recommandé de procéder de la manière suivante :

- Pour séparer les seringues emballées en paquets de deux, pliez en deux avec précaution l'emballage, dans un sens puis dans l'autre à plusieurs reprises, puis séparez les deux seringues emballées en tirant doucement et de manière uniforme depuis l'extrémité où se trouvent les pistons.
- Pour retirer la seringue de son emballage individuel en plastique, détachez délicatement le papier support du moule en plastique (en commençant du côté du piston), puis retirez-le complètement. Ensuite, laissez la seringue tomber dans la paume de votre main (Figures 1 et 2).

Figure 1. Retirer le papier support de la seringue

Figure 2. Retirer la seringue de l'emballage

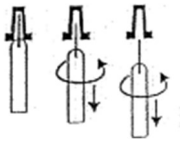
Les solutions de FRAXIPARINE^{MD} et de FRAXIPARINE^{MD} FORTE pour injection doivent être inspectées visuellement afin de vérifier l'absence de particules ou d'altération de la couleur avant leur utilisation. Jeter la solution si de tels changements sont observés.

<u>Préparation de la seringue pour une injection sous-cutanée</u>

Comment enlever le capuchon de la seringue (Figure 3)

- Tenez la seringue verticalement (le capuchon gris vers le haut).
- En tenant le capuchon gris par le collet et le cylindre de la seringue de l'autre main, faites tourner le cylindre lentement 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 risquez de plier l'aiguille.

Figure 3. Retirer le capuchon de l'aiguille



Les seringues préremplies de 0,2 ml, 0,3 ml et 0,4 ml de FRAXIPARINE^{MD} sont conçues pour administrer une seule dose. Vous pourriez apercevoir une petite bulle d'air dans la seringue, mais il n'est pas nécessaire de l'enlever.

Les seringues graduées préremplies de 0,6 ml, 0,8 ml et 1,0 ml de FRAXIPARINE^{MD} et de FRAXIPARINE^{MD} FORTE peuvent être utilisées pour administrer des doses ajustées.

Tenez la seringue verticalement, avec l'aiguille vers le haut, afin que la bulle d'air soit dans le haut de la seringue.

Enfoncez le piston jusqu'au volume ou la dose requise, en évacuant l'air et l'excès de produit.

Veuillez suivre attentivement les instructions fournies pour le produit que vous utilisez. Demandez toujours des conseils à votre médecin.

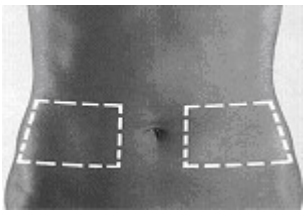
Méthode d'injection

Utilisez toujours FRAXIPARINE[MD] exactement comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré. Demandez-leur des conseils si vous éprouvez des difficultés à vous injecter FRAXIPARINE[MD]**.**

1. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon. Séchez-les avec une serviette.

2. Prenez une position confortable, assise ou couchée.
   L'injection est administrée sur le côté au bas de l'abdomen (Figure 4). Alternez entre les deux côtés de l'abdomen à chaque injection.

Figure 4



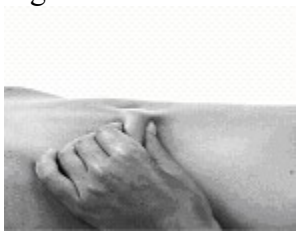
3. Nettoyez la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

4. Retirez le capuchon qui protège l'aiguille. Jetez le capuchon.

Remarque importante :
- Vous ne devez pas toucher l'aiguille, ou lui permettre d'entrer en contact avec une surface, avant l'injection.
- La présence d'une petite bulle d'air dans la seringue est normale. N'essayez pas de faire sortir cette bulle d'air avant de vous donner l'injection.

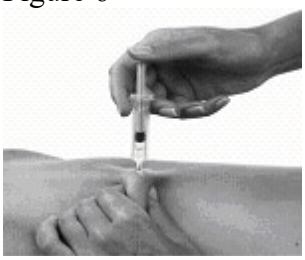
5. Pincez délicatement la peau nettoyée pour former un pli (Figure 5). Tenez le pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Figure 5



6. Tenez fermement la seringue par les ailettes. Enfoncez l'aiguille complètement dans le pli de la peau à un angle droit (90º; Figure 6) pendant 10 à 15 secondes.

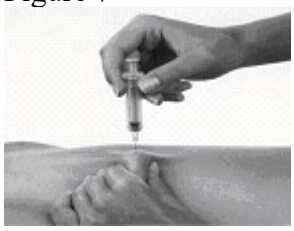
Figure 6



7. Injectez le contenu de la seringue en appuyant sur le piston jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé.

8. Retirez la seringue de la peau selon le même angle que celui auquel vous l'avez insérée (Figure 7). Ne pas frotter le site d'injection.

Figure 7



9. Après l'injection, utilisez le manchon protecteur afin de prévenir les blessures causées par l'aiguille. Pour ce faire, tenez fermement la seringue par le manchon protecteur d'une main, et tirez fermement sur les ailettes de l'autre main. Ce geste déverrouille le manchon. Faites glisser le manchon en place jusqu'à ce qu'il couvre l'aiguille et soit verrouillé (Figures 8 et 9).

Comment jeter FRAXIPARINE^{MD} en toute sécurité :

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

Figure 8. Système de sécurité pour FRAXIPARINE^{MD}

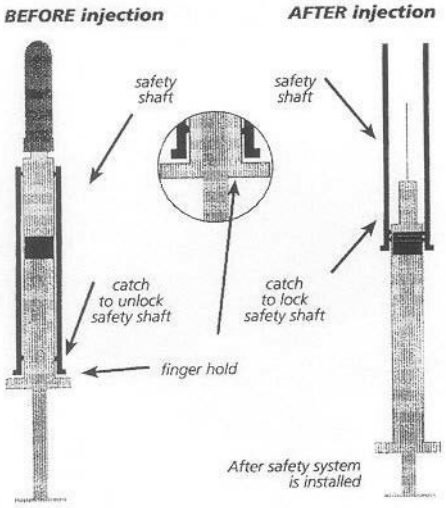
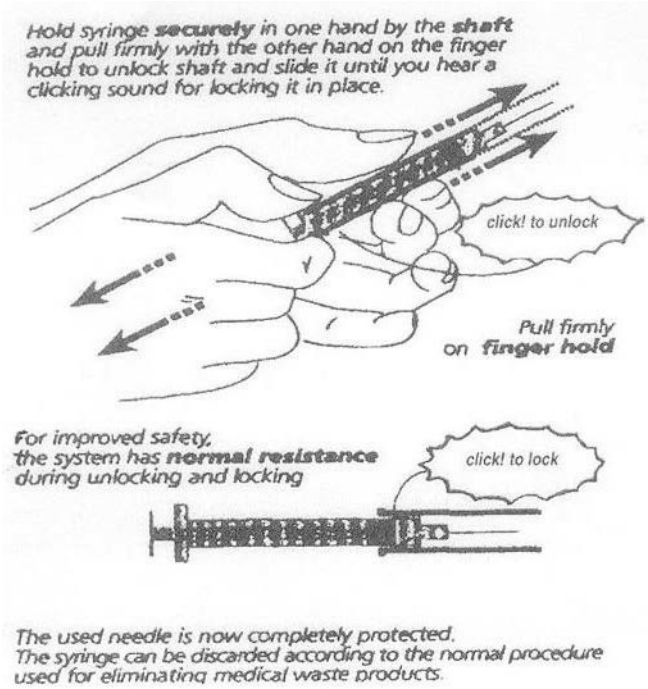


Figure 9. Installation du système de sécurité de FRAXIPARINE^{MD} pour couvrir la seringue après injection.



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

<u>Surdosage</u> :
La prise accidentelle d'une dose excessive (surdosage) peut entraîner une hémorragie (saignement interne ou externe) qui ne peut pas être traitée à domicile.

Donc, si vous pensez vous être injecté une quantité excessive de FRAXIPARINE^{MD}, appelez immédiatement votre médecin, même si vous ne remarquez pas de symptôme inhabituel. Votre médecin pourra prendre les dispositions nécessaires pour votre admission à l'hôpital pour vous placer en observation ou vous traiter.

<u>Dose oubliée :</u>
Ne doublez jamais la dose pour compenser un oubli. Si vous ne savez pas quoi faire, consultez votre médecin ou pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FRAXIPARINE^{MD}?

En prenant FRAXIPARINE^{MD} ou FRAXIPARINE^{MD} FORTE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

FRAXIPARINE^{MD} est généralement bien toléré lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions d'utilisation. On a signalé des cas d'accident vasculaire cérébral à la suite d'une hémorragie cérébrale et de cas d'hémorragie abdominale grave. Si vous êtes un homme, vous devez alerter votre médecin si vous constatez que vous avez une érection qui dure inhabituellement longtemps. Votre médecin pourrait aussi passer en revue vos résultats d'analyses de laboratoire.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	**Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien**		**Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien***
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
Courant			
Hémorragie		✓	
Changement de couleur tirant sur le mauve ou le rouge, ou douleur et ecchymose autour du point d'injection		✓	
Saignement au point d'injection et/ou au site d'une intervention chirurgicale		✓	
Peu courant			
Saignement des gencives en se brossant les dents		✓	
Rare			
Réactions allergiques : Éruption cutanée (« rash »), démangeaisons de la peau, 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'un angio-œdème)			✓
Dégradation de la peau au point d'injection.			✓
Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles) Mal de tête, migraine		✓	

***Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important de consulter votre médecin immédiatement**. En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- **FRAXIPARINE^{MD}** doivent être entreposés à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.
- **FRAXIPARINE^{MD} FORTE** doivent être entreposés à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.
- Ne pas réfrigérer, car l'injection d'une solution froide peut être douloureuse. Ne pas congeler.
- Ne pas jeter les médicaments avec les eaux usées ou dans les ordures ménagères. Rapportez les aiguilles usagées dans leur système de sécurité à un centre de soins de santé équipé pour l'élimination sécuritaire des aiguilles. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de FRAXIPARINE^{MD} et de FRAXIPARINE^{MD} FORTE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; le site Web du fabricant www.aspenpharma.ca, ou peut être obtenu en appelant le 1 844 330-1213.

Ce dépliant a été préparé par :

Aspen Pharmacare Canada Inc.

Dernière révision : Le 24 septembre 2019
^{MD}ASPIRIN est une marque déposée de BAYER AKTIENGESELLSCHAFT