

MONOGRAPHIE DE PRODUIT – TVP

Pr **ORGARAN^{MD}**
danaparoïde sodique injectable

750 unités anti-Xa/ampoule
(1 250 unités anti-Xa/ml)

Anticoagulant/antithrombotique
(Héparinoïde)

Aspen Pharmacare Canada Inc.
201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON, L6H 0H2

Date d'approbation initiale:
Le 1 december 1992

Date de révision:
Le 2 janvier 2025

Numéro de contrôle: 212405

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Pr **ORGARAN^{MD}**
danaparoïde sodique injectable

750 unités anti-Xa/ampoule
(1 250 unités anti-Xa/ml)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticoagulant/antithrombotique
(Héparinoïde)

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) est une préparation à base de glycosaminoglycuronannes sulfatés non héparinique de faible poids moléculaire provenant de la muqueuse intestinale du porc. Son poids moléculaire moyen est de 4 000 à 8 000 D, et le poids moléculaire des fractions varie de moins de 2000 à plus de 10 000 D. Cette préparation comprend de l'héparane-sulfate à faible affinité pour l'antithrombine (AT) [environ 80 %], de l'héparane-sulfate à grande affinité pour l'AT [environ 4 %], du dermatane-sulfate (8 à 16 %) et du chondroïtine-sulfate (moins de 8,5 %). ORGARAN^{MD} ne contient pas d'héparine ni de fragments d'héparine. On a constaté des propriétés antithrombotiques tant dans le modèle animal que chez l'humain.

Le ratio anti-Xa/anti-IIa d'ORGARAN^{MD} est bien supérieur à celui de l'héparine, puisqu'il dépasse 20:1. Son activité anti-Xa est de 11 à 17 U/mg et son activité anti-IIa est égale ou inférieure à 0,5 U/mg. L'effet catalytique d'ORGARAN^{MD} sur l'inactivation du facteur Xa est plus important que sur l'inactivation de la thrombine. L'activité anti-Xa s'exerce par l'intermédiaire de l'AT et n'est pas entravée par des facteurs endogènes de neutralisation de l'héparine. L'activité antithrombine est médiée par l'AT et le cofacteur II de l'héparine.

Les héparinoïdes et les héparines de faible poids moléculaire ne sont pas évaluées directement dans le sang. C'est leur action sur les mécanismes de coagulation que l'on mesure. Chez les animaux, ORGARAN^{MD} empêche la formation du thrombus avec une efficacité comparable à celle de l'héparine, mais il agit de façon plus marquée pour enrayer le développement d'un thrombus déjà formé. Le temps de céphaline activée n'est pas prolongé de façon significative par rapport à celui de l'héparine non fractionnée. Les études cliniques ont démontré que l'activité antithrombotique d'ORGARAN^{MD} était supérieure à celle de l'héparine. Les deux fractions héparane-sulfate (à grande et à faible affinité pour l'AT) jouent un rôle dans l'activité antithrombotique. ORGARAN^{MD} a peu ou pas d'effet sur la fonction plaquettaire. À doses antithrombotiques équivalentes, il provoque moins de saignements que l'héparine chez les sujets d'expérimentation. À dose thérapeutique, il n'empêche pas l'adhésion plaquettaire et a un effet minime sur la dégranulation plaquettaire pendant

la formation du clou plaquettaire. Dans les modèles expérimentaux, l'activité antithrombotique d'ORGARAN^{MD} dure plus longtemps que celle de l'héparine et ses effets hémorragiques sont moins prononcés.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue du danaparoïde sodique après son administration par injection sous-cutanée atteint près de 100 %, tandis que le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique de l'activité anti-Xa est d'environ quatre à cinq heures.

Les demi-vies d'élimination de l'activité anti-Xa et de l'activité d'inhibition de la thrombine sont d'environ 25 heures et 7 heures respectivement, que le produit soit administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre de l'activité anti-Xa sont normalement atteints en quatre ou cinq jours de traitement. Les taux à l'état d'équilibre, tels que mesurés par l'activité inhibitrice de la production de thrombine, sont atteints plus rapidement, soit en un ou deux jours.

ORGARAN^{MD} est éliminé principalement par excrétion rénale. Des études chez l'animal montrent que le foie ne joue aucun rôle dans le métabolisme du composé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa pourrait être plus longue.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) est indiqué pour prévenir les thromboses veineuses profondes (TVP) survenant après une chirurgie abdominale ou thoracique majeure ou une chirurgie orthopédique. Les patients chez qui on a diagnostiqué un accident vasculaire cérébral non hémorragique peuvent également être traités par ORGARAN^{MD}. Ce produit est aussi indiqué chez les patients présentant un épisode aigu de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et comme prophylaxie chez les patients qui ont des antécédents de TIH (voir la monographie d'ORGARAN^{MD} – TIH).

CONTRE-INDICATIONS

ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou chez les patients présentant :

- une endocardite bactérienne, aiguë ou subaiguë;
- des problèmes majeurs de coagulation;
- des antécédents de thrombocytopénie provoquée par ORGARAN^{MD} ou un test positif d'agrégation plaquettaire *in vitro* sur le produit;
- un ulcère actif de l'estomac ou du duodénum;
- un accident vasculaire cérébral hémorragique (sauf s'il y a embolie générale);
- une hypertension grave non traitée;
- une rétinopathie diabétique ou hémorragique;
- une intervention chirurgicale au cerveau, à la moelle épinière, aux yeux ou aux oreilles;
- une diathèse hémorragique grave;
- un accident hémorragique cérébral en phase aiguë;
- un saignement qu'on ne peut arrêter;

- une hypersensibilité à ORGARAN^{MD} ou à l'un ou l'autre de ses composants, y compris les sulfites;
- d'autres affections ou maladies comportant un risque accru d'hémorragie.

MISES EN GARDE

ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ AVEC PRUDENCE AUX PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE OU RÉNALE, DE MÊME QU'AUX PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ULCÈRE GASTRO-INTESTINAL.

L'évaluation du taux plasmatique de l'anti-Xa est la seule méthode permettant de mesurer l'efficacité du danaparoïde sodique. L'activité anticoagulante est caractérisée par une courbe dose-réponse très plate notamment dans les tests de coagulation suivants : le temps de prothrombine, le temps de céphaline activée, le temps de céphaline-kaolin et le temps de thrombine. Par conséquent, de tels essais ne permettent pas de mesurer adéquatement l'effet anticoagulant d'ORGARAN^{MD}.

L'efficacité clinique d'ORGARAN^{MD} en unités anti-Xa se mesure différemment de celle de l'héparine et des héparines de faible poids moléculaire. L'activité plasmatique de l'anti-Xa produite par ORGARAN^{MD} n'est pas neutralisée par les protéines de la circulation sanguine, telles que le FP4 et la glycoprotéine riche en histidine. De plus, il a été déterminé qu'ORGARAN^{MD} déclenche trois types importants de réactions biochimiques dans la circulation sanguine : une activité anti-Xa, une activité antithrombine et une activité inhibitrice de la production de thrombine, toutes trois ayant des demi-vies différentes après l'administration par injection intraveineuse, soit respectivement de 25, de 4 et de 7 heures. Ainsi, à divers moments après l'injection d'ORGARAN^{MD}, on obtiendra des ratios d'activité divers, ayant un effet sur l'efficacité clinique et l'innocuité d'ORGARAN^{MD}. Il n'existe donc pas de relation évidente entre l'activité anti-Xa et l'efficacité d'ORGARAN^{MD}.

On peut néanmoins établir une relation plus nette entre l'efficacité clinique et la dose administrée plutôt que l'activité anti-Xa, puisqu'une seule dose se traduira par une gamme variée de taux plasmatiques de l'activité anti-Xa. Les variations observables s'expliquent par des facteurs comme le délai avant le prélèvement sanguin, le poids de la personne, l'indice de masse corporelle, la fonction rénale et d'autres facteurs (inconnus).

La protamine n'est pas un agent neutralisant de l'activité d'ORGARAN^{MD}. Toutefois, en cas d'urgence, la plasmaphérèse se révèle efficace pour réduire les taux plasmatiques de l'activité anti-Xa.

Lors de l'utilisation d'héparines de faible poids moléculaire au cours d'anesthésies épidurales ou rachidiennes, on a relevé certains cas d'hématomes intrarachidiens ayant provoqué des paralysies permanentes ou temporaires. De tels risques peuvent augmenter avec l'utilisation prolongée de cathéters épiduraux fixes après une intervention chirurgicale ou encore avec l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'inhibiteurs plaquettaires ou d'autres produits ayant un effet sur la coagulation. Ces risques augmentent également au cours d'interventions chirurgicales ayant recours à des anesthésies

épidurales ou rachidiennes traumatiques ou répétées. Même si aucun effet semblable lié à l'utilisation d'ORGARAN^{MD} au cours d'une anesthésie épidurale ou rachidienne n'a été constaté, on ne peut en exclure complètement le risque. Dans de telles circonstances, on n'utilisera donc ORGARAN^{MD} que si les avantages thérapeutiques surpassent les risques éventuels pour le sujet. Douze heures devront s'être écoulées depuis l'administration de la dernière dose d'ORGARAN^{MD} avant qu'on puisse pratiquer une anesthésie rachidienne. On doit attendre au moins deux heures après l'anesthésie avant d'administrer la dose suivante. La même mise en garde s'applique à la manipulation et au retrait d'un cathéter. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'apparition de signes neurologiques indiquant des effets évoqués ci-dessus. S'ils apparaissent, on posera rapidement un diagnostic et on prodiguera les soins appropriés. Se reporter aussi à la rubrique Effets indésirables.

L'utilisation d'ORGARAN^{MD} doit faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, les reins constituant la principale voie d'élimination du produit. Sa demi-vie en ce qui concerne l'activité anti-Xa chez les personnes ayant une fonction rénale altérée est plus longue (29 à 35 heures) que chez les personnes ayant une fonction rénale normale (25 heures). Des études réalisées auprès de personnes ayant une insuffisance rénale ont révélé que la pharmacocinétique de l'activité plasmatique anti-Xa n'était pas facilement prévisible et qu'elle pouvait varier beaucoup d'un individu à l'autre. L'activité plasmatique anti-Xa peut augmenter entre les périodes de dialyse si le bolus n'est pas ajusté convenablement avant la dialyse. La dose d'ORGARAN^{MD} visant à prévenir toute thrombose veineuse profonde doit être personnalisée et être réduite au besoin chez les patients sous dialyse pendant une longue période.

Sauf dans des circonstances particulières, on doit éviter d'administrer ORGARAN^{MD} si un avortement est imminent ou possible. On le fera par contre si, de l'avis du médecin, le risque accru d'hémorragie est surpassé par le risque de thrombose ou de thromboembolie.

ORGARAN^{MD} contient du sulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques, notamment des symptômes de choc anaphylactique et des crises d'asthme pouvant être fatales ou moins graves chez certaines personnes sensibles. La prévalence générale d'hypersensibilité au sulfite dans la population générale n'est pas connue. Ce type d'allergie est plus fréquent chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Utilisation chez des personnes ayant une valvule prothétique

ORGARAN^{MD} ne doit pas être utilisé pour prévenir une thromboembolie chez des personnes ayant une valvule prothétique, car les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement l'innocuité et l'efficacité du médicament chez ces personnes. Des études adéquates n'ont pas été effectuées pour établir les conditions régissant son utilisation (p. ex. la posologie). Des cas de thromboses de valvules prothétiques aortiques et mitrales ont été observés, dont certains ayant entraîné la mort. (Se reporter à la rubrique Utilisation durant la grossesse...)

Utilisation durant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les enfants

L'innocuité d'ORGARAN^{MD} n'a pas été établie chez la femme enceinte et chez les enfants. Des études chez l'animal n'ont révélé ni effet tératogène ni passage transplacentaire. L'utilisation d'ORGARAN^{MD} chez les femmes enceintes n'a été étudiée que de façon accessoire jusqu'à maintenant. Les observations effectuées dans les derniers mois de la grossesse ne suggèrent pas que l'administration d'ORGARAN^{MD} au cours de la grossesse entraînerait des anomalies chez le fœtus

ou des épisodes de saignement chez l'enfant et chez la mère lors de l'accouchement. ORGARAN^{MD} ne devrait pas être administré aux femmes enceintes et aux enfants, sauf si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques éventuels.

Les effets d'ORGARAN^{MD} pendant l'allaitement chez l'humain n'ont pas été étudiés. Les femmes qui reçoivent ORGARAN^{MD} ne devraient pas allaiter.

ORGARAN^{MD} ne doit pas être utilisé pour prévenir une thromboembolie chez une femme enceinte ayant une valvule prothétique, **sauf si la personne présente une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)**. ORGARAN^{MD} a été administré de façon très limitée à cette population de patients dans la prise en charge des TIH de type II. Chez les personnes ayant reçu des héparines de faible poids moléculaire, des caillots se sont formés et ont causé l'obstruction de la valvule et la mort. Les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la posologie à utiliser chez les femmes enceintes ayant des valvules prothétiques.

Utilisation au cours d'une intervention chirurgicale au genou

Les risques de saignement au cours d'une intervention chirurgicale au genou pourraient être plus grands que dans d'autres types d'interventions orthopédiques chez une personne traitée au moyen d'une héparine de faible poids moléculaire ou d'un héparinoïde comme ORGARAN^{MD}. L'hémarthrose constitue une complication grave liée aux chirurgies du genou. Dans un cas semblable, il incombe au médecin de déterminer si les avantages thérapeutiques du produit sont plus importants que les risques éventuels et s'il doit administrer une héparine de faible poids moléculaire ou un héparinoïde à ses patients.

PRÉCAUTIONS

ORGARAN^{MD} (DANAPAROÏDE SODIQUE) N'EST PAS INTERCHANGEABLE, UNITÉ POUR UNITÉ, AVEC L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE NI AVEC LES HÉPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE. CES COMPOSÉS S'EN DISTINGUENT PAR LE PROCÉDÉ DE FABRICATION, LA RÉPARTITION DE LEUR POIDS MOLÉCULAIRE, LEURS ACTIVITÉS ANTI-XA ET ANTI-IIA, LE DOSAGE DE LEURS UNITÉS CONSTITUTIVES ET LEUR MODE D'ACTION. IL IMPORTE DE FAIRE PREUVE D'UNE ATTENTION SPÉCIALE ET DE SUIVRE LES DIRECTIVES D'UTILISATION RIGOREUSEMENT POUR CHACUN DE CES PRODUITS LORS D'UN CHANGEMENT DE TRAITEMENT.

Dans le cas d'accident vasculaire cérébral, il importe de s'assurer qu'on n'est pas en présence d'une hémorragie intracrânienne ou intracérébrale (accident hémorragique cérébral) au moyen d'une tomodensitographie avant d'administrer ORGARAN^{MD}.

Surveillance des constantes biochimiques

ORGARAN^{MD} ne prolonge que de façon modérée les temps de coagulation tels que le temps de thrombine ou le temps de céphaline activée. Pour un suivi en laboratoire de l'activité plasmatique anti-Xa, les méthodes amidolytiques de détection de l'activité anti-Xa sont recommandées. Quelle que soit la méthode choisie, il convient d'utiliser ORGARAN^{MD} comme étalon pour les valeurs de référence. Le fait d'augmenter la dose du produit en vue d'obtenir une prolongation du temps de céphaline activée comparable à celle qu'on obtiendrait avec l'héparine non fractionnée pourrait

entraîner une surdose et produire des saignements.

ORGARAN^{MD} doit être administré par voie sous-cutanée. Durant la période séparant deux injections, le taux plasmatique de l'activité anti-Xa ne demeurera donc pas à l'intérieur des limites qu'on obtiendrait normalement avec l'héparine non fractionnée administrée par perfusion intraveineuse ininterrompue. Le pic du taux plasmatique de l'activité anti-Xa sera atteint quatre heures après l'administration sous-cutanée. L'administration de doses uniques pouvant atteindre 3 200 unités d'ORGARAN^{MD} génère un taux d'activité anti-Xa inférieur à 0,5 U/ml. Une injection bolus de 4 000 à 4 800 unités produit toutefois des taux moyens d'activité anti-Xa dépassant 0,5 U/ml. Les taux plasmatiques de l'activité anti-Xa à l'état d'équilibre sont atteints en quatre ou cinq jours. ORGARAN^{MD} doit être administré conformément aux directives énoncées à la rubrique Posologie et administration.

Surveillance des patients

Comme c'est le cas avec n'importe quel antithrombotique, il existe un risque de saignement général lors d'un traitement au moyen d'ORGARAN^{MD}.

Une fois le traitement commencé, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin d'éviter les complications hémorragiques; pour ce faire, il importe de procéder à des examens physiques réguliers, de porter une attention particulière aux drains chirurgicaux, de mesurer périodiquement le taux d'hémoglobine et de déterminer le taux d'anti-Xa. Les complications hémorragiques doivent être considérées comme importantes lorsque le taux d'hémoglobine diminue de 2 g/dl ou qu'une transfusion sanguine d'au moins deux unités est nécessaire. Aux doses prophylactiques normales, ORGARAN^{MD} ne modifie pas les résultats globaux de tests de coagulation, comme le temps de céphaline activée, le temps de prothrombine et le temps de thrombine. De tels essais ne conviennent donc pas pour évaluer l'effet d'un traitement avec ORGARAN^{MD}.

On ne peut se fier à la détermination des temps de coagulation habituels (Quick, RIN, temps de prothrombine) au cours des cinq premières heures suivant une injection d'ORGARAN^{MD}. Puisque le RIN est fonction du temps de prothrombine et du temps de thrombine, il est impossible de mesurer l'effet avec exactitude au cours des cinq premières heures après la prise concomitante d'un anticoagulant oral et d'ORGARAN^{MD}.

ORGARAN^{MD} doit être administré par voie sous-cutanée. Durant la période séparant deux injections, le taux plasmatique de l'activité anti-Xa ne demeurera donc pas à l'intérieur des limites qu'on obtiendrait normalement avec l'héparine non fractionnée administrée par perfusion intraveineuse ininterrompue. Les taux plasmatiques moyens d'anti-Xa obtenus 10 minutes après une seule injection intraveineuse de 1 500 à 1 600 unités, de 3 000 à 3 200 unités et de 6 400 unités étaient respectivement de 0,4, 0,9 et 1,6 unité anti-Xa/ml. Lorsque ORGARAN^{MD} était administré à l'état d'équilibre, en doses de 800, de 1 600, de 2 400 et de 3 200 unités les taux d'anti-Xa, cinq minutes après l'injection, s'établissaient respectivement à 0,3, 0,58, 1,07 et 1,14 U/ml. L'analyse pharmacocinétique fait ressortir la linéarité cinétique de l'effet anti-Xa après des injections bolus intraveineuses multiples. (Se reporter aussi à la rubrique Surveillance des constantes biochimiques.) ORGARAN^{MD} doit être administré conformément aux directives énoncées à la rubrique Posologie et administration.

Numération plaquettaire

Une numération plaquettaire doit être effectuée avant d'amorcer un traitement au moyen d'ORGARAN^{MD}, puis tous les deux jours pendant la première semaine, deux fois par semaine pendant les deux semaines suivantes et une fois par semaine après trois semaines de traitement.

La prudence s'impose lorsqu'on doit administrer ORGARAN^{MD} à des personnes atteintes d'une thrombocytopénie congénitale ou provoquée par une médication, ou encore présentant une anomalie sur le plan plaquettaire.

Traitement des patients ayant des antécédents de TIH (présumés)

Les patients ayant des antécédents de TIH devraient subir un test de réaction croisée avec ORGARAN^{MD} avant d'entreprendre une prophylaxie de pratique courante contre la TVP. Si le test se révèle positif, ORGARAN^{MD} ne devra être utilisé que si aucun autre traitement approprié n'est disponible. Si ORGARAN^{MD} constitue la seule option, il importera de surveiller l'apparition de signes cliniques qui peuvent indiquer une réaction croisée, soit : diminution de la numération plaquettaire (supérieure à celle prévue après une chirurgie) et/ou présence d'un événement thrombotique. Si on constate l'un de ces signes, l'administration d'ORGARAN^{MD} doit être immédiatement interrompue et un test en laboratoire doit être effectué pour déceler la présence de tout anticorps antiplaquettaire produit en réaction à ORGARAN^{MD} (test positif de réaction croisée). ORGARAN^{MD} ne peut être repris à titre prophylactique, au besoin, que si le test est négatif. Se reporter à la monographie d'ORGARAN^{MD} – TIH.

Dans des cas exceptionnels, par exemple chez les patients à risque très élevé ou gravement malades, il peut être nécessaire de commencer la prophylaxie par un bolus intraveineux d'ORGARAN^{MD}, suivi d'un traitement par voie sous-cutanée.

Critères d'utilisation en chirurgie générale : Voici certains facteurs de risque associés à une thromboembolie veineuse postopératoire : antécédents de thromboembolie veineuse, présence de varices, obésité, insuffisance cardiaque, néoplasie, antécédents de fracture d'un os long de la jambe, alitement de plus de cinq jours avant l'intervention, durée prévue de l'intervention supérieure à 30 minutes et âge de 60 ans ou plus.

Personnes âgées : Le risque de thrombose est étroitement lié à l'âge des patients. Au cours d'études cliniques avec ORGARAN^{MD}, aucune tendance accrue aux saignements n'a été observée chez des patients âgés dont les reins et le foie fonctionnaient normalement. Aucune réduction de la dose à administrer à une personne âgée n'est donc nécessaire, sauf dans les cas où la fonction hépatique ou rénale est altérée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les études cliniques n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse significative en ce qui a trait à ORGARAN^{MD}. En général, l'utilisation concomitante avec des antithrombotiques ayant d'autres modes d'action, par exemple les anticoagulants oraux et l'acide acétylsalicylique (AAS), aurait des effets cumulatifs. ORGARAN^{MD} peut être administré en même temps que des anticoagulants oraux ou des médicaments entravant la fonction plaquettaire, notamment l'AAS et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais la prudence est de mise. La surveillance de l'activité d'un anticoagulant oral au moyen du temps de prothrombine et du Thrombotest ne peut donner de résultats probants au cours des

cinq premières heures suivant l'administration d'ORGARAN^{MD}.

L'interaction de certains médicaments, énumérés ci-dessous, avec ORGARAN^{MD} a été évaluée. Les effets sur les paramètres cinétiques indiqués ci-dessous ne sont cependant pas considérés comme étant pertinents sur le plan clinique. On n'a noté aucun effet clinique pertinent en ce qui a trait aux paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires.

Acide acétylsalicylique	Aucun effet sur l'hémostase.
Acénocoumarol	Légère diminution de la clairance de l'anti-Xa.
Cloxacilline	Légère augmentation de la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa.
Ticarcilline	Légère augmentation de la clairance de l'anti-Xa.
Digoxine	Légère augmentation de la clairance de l'anti-Xa; légère diminution de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de digoxine en fonction du temps.
Chlorthalidone	Légère diminution de la clairance de l'anti-Xa et du volume de distribution central.
Pentobarbital	Diminution de la clairance de l'anti-IIa.
Antipyrine	Aucun effet significatif sur le système cytochrome P ₄₅₀ .

Puisque la plupart des patients traités par ORGARAN^{MD} sont gravement malades et présentent souvent des troubles multiples, bon nombre d'entre eux doivent prendre une grande variété de médicaments. Beaucoup de patients ont reçu des antithrombotiques en concomitance, dont les deux plus importants sont les anticoagulants oraux et les thrombolytiques. Ces patients ont été traités en moyenne avec quatre ou cinq médicaments autres que les antithrombotiques, la plupart de ces médicaments étant des antibiotiques, des antihypertenseurs, des diurétiques, des antidiabétiques, des stimulants cardiaques et des analgésiques. De plus, des anticancéreux et des immunosuppresseurs ont souvent été utilisés. Malgré cette variété de médicaments, aucune interaction directe avec ORGARAN^{MD} n'a été constatée. Les investigateurs ont parfois présumé que certains médicaments contribuaient séparément à la suppression d'une fonction plaquettaire normale et possiblement au délai avant le retour à la normale.

ORGARAN^{MD} est conçu principalement pour une administration sous-cutanée. En bolus intraveineux, il doit être administré séparément et non mélangé à d'autres médicaments. ORGARAN^{MD} est toutefois compatible avec les liquides de perfusion suivants : solution saline normale, solution saline de dextrose, soluté de Ringer ou soluté lactate de Ringer et mannitol. S'il est dissous dans ces solutions, il conservera sa stabilité pendant 48 heures à température ambiante.

Il n'existe pas d'antidote à un surdosage d'ORGARAN^{MD}. La protamine ne peut être utilisée comme agent neutralisant l'activité d'ORGARAN^{MD}. En cas de saignements graves impossibles à maîtriser par une intervention chirurgicale, la plasmaphérese a été utilisée pour réduire les concentrations d'ORGARAN^{MD} présentes dans la circulation sanguine. Se reporter à la rubrique Symptômes et traitement du surdosage.

EFFETS INDÉSIRABLES

Saignements

Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques peuvent survenir lors de l'utilisation d'ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique). La formation d'hématomes aux points d'injection du produit est assez courante et est observée à une fréquence de 5 % ou moins.

Même si tout traitement antithrombotique comporte des risques de saignements, aucune augmentation de ces risques au cours d'interventions chirurgicales n'a été observée (à partir du volume des pertes de sang et du nombre de transfusions de concentrés de globules rouges), pas plus d'ailleurs qu'en période postopératoire, avec l'injection sous-cutanée deux fois par jour de 750 unités anti-Xa de danaparoïde sodique avant et après les interventions, comparativement au placebo ou à d'autres traitements actifs comme l'héparine non fractionnée, la warfarine et le dextran. On n'a pas non plus observé de corrélation entre les taux plasmatiques anti-Xa et les complications hémorragiques ayant pu survenir au cours d'un traitement au danaparoïde sodique, quoique les hémorragies aient été plus fréquentes à doses élevées, comme celles administrées aux patients atteints de TIH. Jusqu'à ce que des données plus précises soient obtenues, on doit éviter les concentrations anti-Xa supérieures à 0,5 U/ml (intervalle médian) lorsqu'on utilise ORGARAN^{MD} en prophylaxie contre les thromboembolies. Les facteurs de risque de saignements liés aux héparines et aux héparinoïdes comprennent la présence d'une maladie grave, un traumatisme chirurgical ou accidentel, une forte consommation d'alcool depuis longtemps, l'administration d'inhibiteurs de la fonction plaquettaire autres que l'AAS et les AINS et une insuffisance rénale grave. Les saignements peuvent aller d'un simple hématome local à une hémorragie grave. Parmi les signes avant-coureurs de saignement, notons l'épistaxis, l'hématurie et le méléna, même si de telles manifestations peuvent également découler d'un accident hémorragique grave. Les saignements peuvent se produire n'importe où dans l'organisme, ce qui les rend difficiles à détecter, comme c'est le cas du saignement rétropéritonéal.

Des cas d'hématomes rachidiens ont été rapportés à la suite de l'utilisation d'héparines de faible poids moléculaire au cours d'anesthésies épidurales ou rachidiennes, plus particulièrement dans les cas où la rachicentèse était traumatique. Des paralysies temporaires ou permanentes en ont résulté (incidence de 1:45 000). Se reporter aussi à la rubrique Mises en garde.

Fonction hépatique

Des variations des taux plasmatiques de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT et phosphatase alcaline) ont été observées chez des sujets traités par ORGARAN^{MD}. Toutefois, elles ne sont pas cliniquement significatives, car les patients étaient gravement malades. En général, aucune concordance dans les variations des taux plasmatiques d'enzymes ne peut indiquer un effet précis sur le foie ou toute autre provenance de ces enzymes (muscle [cardiaque, squelettique, utérin, etc.], érythrocyte ou reins). Quoiqu'il en soit, une augmentation transitoire des transaminases (ASAT et ALAT) s'observe régulièrement lorsqu'on utilise des composés de la classe des héparines de faible poids moléculaire ou de l'héparine non fractionnée. Les mécanismes régissant l'augmentation des taux de transaminases ne sont pas connus et aucune lésion irréversible au foie n'a été rapportée.

Hypersensibilité

Bien que rarement, des thrombocytopenies, des éruptions cutanées et des réactions allergiques se produisent à la suite d'un traitement au moyen d'un héparinoïde ou d'une héparine de faible poids

moléculaire. Le traitement par ORGARAN^{MD} doit être interrompu chez les patients qui présentent des signes immédiats d'allergie généralisée ou localisée. Chez les patients présentant des réactions à l'héparine au point d'injection, ces réactions réapparaissent parfois lors du traitement par ORGARAN^{MD}, mais leur gravité est moindre et elles peuvent disparaître malgré la poursuite du traitement par ORGARAN^{MD}. Dans le cas d'une thrombocytopenie provoquée par un anticorps, on doit interrompre l'administration d'ORGARAN^{MD} et en déterminer la cause. Si ORGARAN^{MD} en est la cause, il importe de songer à un traitement de rechange. Les réactions anaphylactoïdes à l'héparine non fractionnée et aux héparines de faible poids moléculaire sont rares elles aussi. Des nécroses causées par l'héparine, l'ancrod et la warfarine sont survenues lors de l'utilisation d'héparines de faible poids moléculaire, mais aucune n'a été observée avec ORGARAN^{MD}.

Système squelettique

Aucun signe d'ostéoporose n'a été observé chez des rats et des chiens ayant reçu, par voie intraveineuse, de fortes doses d'ORGARAN^{MD} pendant six mois. De plus, aucun effet ostéopénique n'a été rapporté, même chez les patients traités pendant plus de trois mois, dont douze femmes enceintes (particulièrement vulnérables à cet effet indésirable de l'héparine). Toutefois, le symptôme en question étant déjà considéré comme un effet indésirable possible d'un traitement prolongé à l'héparine non fractionnée à forte dose, le risque d'ostéoporose ne peut être exclu.

Métabolisme des lipides

ORGARAN^{MD} entraîne la libération d'une plus petite quantité de lipoprotéines lipases et de triglycérides lipases hépatiques que l'héparine non fractionnée. La quantité totale de lipase libérée par ORGARAN^{MD} est inférieure de 20 % à celle libérée par des doses antithrombotiques équivalentes d'héparine non fractionnée. La réaction aux lipoprotéines lipases est réduite de moitié, tandis que la réaction aux triglycérides lipases hépatiques est réduite encore davantage.

Le tableau suivant énumère les événements indésirables observés au cours d'études cliniques pendant lesquelles ORGARAN^{MD} était administré pour prévenir une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP) après une chirurgie orthopédique à la hanche (dose quotidienne variant d'une seule injection sous-cutanée [s.-c.] de 500 unités à une perfusion de 183 unités/heure), pour prévenir (sans intervention à la hanche) ou traiter une TVP ou une EP (dose quotidienne par voie s.-c. variant de 375 unités une fois par jour à 2 000 unités deux fois par jour), pour prendre en charge un accident ischémique cérébral progressif ou aigu (dose quotidienne variant de 625 à 9 600 unités par voie intraveineuse [i.v.], répartie dans le cas extrême de la façon suivante : 2 400 unités quatre heures après le bolus, 4 800 unités douze heures plus tard et 2 400 unités après huit heures additionnelles), en présence d'hémodialyses (dose quotidienne variant de 500 à 6 000 unités en bolus i.v.), en présence de cathétérismes cardiaques (dose quotidienne s'établissant à 3 200 unités par voie intra-artérielle) ou dans le cadre de diverses autres études pharmacologiques (dose quotidienne variant de 100 à 6 400 unités par voie i.v.). Il est à noter que l'utilisation d'un placebo se limitait à un certain nombre de situations cliniques et que le ratio utilisation périopératoire/utilisation médicale était beaucoup plus élevé chez les patients traités par ORGARAN^{MD}. Cela explique probablement la plupart des écarts quant à la fréquence des événements indésirables énumérés.

Les événements indésirables sont présentés indépendamment du lien de causalité avec l'utilisation de danaparoïde sodique, l'affection ou la maladie traitée, les éventuelles maladies concomitantes, les autres médicaments qui auraient pu être utilisés parallèlement, ou toute autre raison inconnue.

Tableau 1. Incidence des événements indésirables (> 1%) par appareil/système et par traitement

Appareil ou système Effet indésirable	ORGARAN ^{MD} n = 4 478 (%)	Placebo n = 310 (%)
Organisme en général		
Fièvre	212 (4,7)	1 (0,3)
Infection	68 (1,5)	3 (1,0)
Douleur au point d'injection	351 (7,8)	53 (17,1)
Douleur	218 (4,9)	0 (0,0)
Pyrexie	78 (1,7)	0 (0,0)
Appareil digestif		
Constipation	86 (1,9)	0 (0,0)
Nausées	116 (2,6)	3 (1,0)
Vomissements	41 (0,9)	3 (1,0)
Système sanguin et lymphatique		
Anémie	15 (0,3)	3 (1,0)
Leucocytose	44 (1,0)	2 (0,6)
Troubles métaboliques ou nutritionnels		
Hypoprotéïnémie	42 (0,9)	4 (1,3)
Appareil respiratoire		
Pneumonie	46 (1,0)	2 (0,6)
Peau et appendices		
Éruptions cutanées	45 (1,0)	0 (0,0)
Système urogénital		
Rétention urinaire	46 (1,0)	0 (0,0)
Infection des voies urinaires	105 (2,3)	3 (1,7)

Remarque : Les chiffres fournis comprennent tous les événements indésirables observés chez un même patient, qu'il s'agisse d'un ou de plusieurs appareils ou systèmes. En sont exclus les événements indésirables entraînant la mort telle que définie dans le système COSTART. Sont également exclus les événements indésirables ayant un taux d'incidence inférieur à 1 %.

En plus des événements indésirables énumérés dans le tableau ci-dessus, en voici quelques autres observés chez des patients ayant subi ou non une intervention chirurgicale et chez des patients soignés pour diverses raisons : ecchymoses, hématomes, hémorragies, anomalies urinaires, hématurie, sang dans les voies urinaires (signe microscopique), fibrillation auriculaire, perte de connaissance partielle, incontinence urinaire, contractions involontaires des muscles, tremblements, diminution de la tension artérielle, nervosité, apnée, fatigue, saignement des voies urinaires, hypotension, augmentation du phosphate alcalin, œdème périphérique, confusion, insomnie, asthme, thrombocytopenie, septicémie, infarctus cérébral, hémorragie cérébrale, thrombose veineuse profonde, hémiparésie. Ces complications sont répertoriées sans égard à leur cause et ne sont pas nécessairement attribuables à ORGARAN^{MD}.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le principal signe clinique d'un surdosage est l'hémorragie. En cas de surdosage accidentel, on doit procéder à une numération hématologique et mesurer les autres paramètres de la coagulation. Il est rare qu'un saignement mineur nécessite des soins particuliers. En général, le fait de réduire ou de retarder la dose suivante d'ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) suffit. Tout saignement grave doit toutefois entraîner l'interruption permanente ou temporaire du traitement avec le danaparoïde sodique (dans ce dernier cas, le traitement pourra se poursuivre ultérieurement avec une posologie réduite). On envisage alors une transfusion de plasma frais congelé, voire une intervention chirurgicale ou une plasmaphérèse si le saignement n'est pas maîtrisé. La protamine n'est pas un agent neutralisant l'activité d'ORGARAN^{MD}.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie d'ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) est exprimée en unités (unités anti-Xa)/ml, et non en UI/ml, comme c'est le cas pour l'héparine non fractionnée et la plupart des héparines de faible poids moléculaire. Ces unités de mesure ne sont pas interchangeables. Il n'existe pas non plus de facteur de conversion pour passer d'un système à l'autre.

Prophylaxie des thromboses veineuses profondes après une chirurgie orthopédique ou une chirurgie abdominale ou thoracique majeure

En général, ORGARAN^{MD} est administré sous forme d'injections sous-cutanées de 750 unités anti-Xa deux fois par jour pendant une période pouvant atteindre 14 jours afin de prévenir les TVP. Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale, il est recommandé d'administrer une prophylaxie anticoagulante avant la chirurgie, la dernière dose étant administrée de une heure à quatre heures avant l'intervention.

Prophylaxie des thromboses veineuses profondes après un accident vasculaire cérébral non hémorragique

Dans le cas d'un accident vasculaire cérébral non hémorragique, la première dose d'ORGARAN^{MD} peut être administrée sous la forme d'un bolus intraveineux, la dose pouvant atteindre 1 000 unités anti-Xa, puis procéder par voie sous-cutanée à des injections deux fois par jour de 750 unités pendant 7 à 14 jours. Chez les patients dont les reins fonctionnent normalement, les taux d'activité anti-Xa vont de 0,05 à 0,15 U/ml avant l'injection du produit. Lorsque l'effet pharmacodynamique atteint son maximum, quatre ou cinq heures après l'injection, les taux s'élèvent jusqu'à 0,4 U/ml.

Le recours à ORGARAN^{MD} en prévention n'empêche pas l'utilisation d'autres mesures prophylactiques (se reporter à la rubrique Interactions médicamenteuses).

L'activité plasmatique anti-Xa est en corrélation linéaire avec la dose d'ORGARAN^{MD} utilisée. Lorsqu'il faut surveiller l'action anticoagulante, par exemple, si la personne pèse moins de 55 kg ou plus de 90 kg ou encore si elle souffre d'insuffisance rénale aiguë, l'efficacité fonctionnelle anti-Xa devra être mesurée au moyen d'un substrat peptidique chromogène. Le même test servira à déterminer les doses individuelles. Pour que ce test donne des résultats fiables, il importe de se servir des valeurs d'ORGARAN^{MD} pour établir la courbe standard.

Chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale grave (taux de créatinine $\geq 220 \mu\text{mol}$), il se peut qu'on ait à diminuer la deuxième dose d'ORGARAN^{MD} et les doses subséquentes, la demi-vie plasmatique du facteur anti-Xa étant susceptible de se prolonger dans ce cas précis. La posologie devra parfois être modifiée pour que les taux de l'activité anti-Xa demeurent semblables à ceux enregistrés chez les personnes dont les reins fonctionnent normalement. ORGARAN^{MD} doit être utilisé avec prudence et le taux plasmatique de l'activité anti-Xa doit être surveillé pour éviter toute accumulation. À l'état d'équilibre, soit trois ou quatre jours après avoir amorcé le traitement, des taux plasmatiques constamment supérieurs à 0,5 unité anti-Xa indiquent une accumulation et, par conséquent, requièrent une réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement.

Posologie chez les personnes âgées : La clairance de l'anti-Xa n'a pas été réduite de façon marquée chez les sujets âgés. On peut donc administrer la dose courante.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom chimique (USAN) danaparoïde sodique

Formule moléculaire S.O.

Poids moléculaires
fraction $\leq 2\ 000\ \text{D}$: $\leq 13\ \%$
fraction $\leq 4\ 000\ \text{D}$: $\leq 39\ \%$
fraction $4\ 000\text{-}8\ 000\ \text{D}$: $\geq 50\ \%$
fraction $\geq 8\ 000\ \text{D}$: $\leq 19\ \%$
fraction $\geq 10\ 000\ \text{D}$: $\leq 11\ \%$

Aspect physique Poudre blanche ou presque blanche.

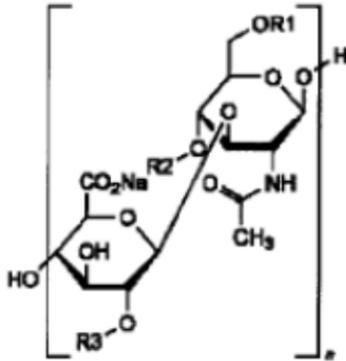
Solubilité Dans l'eau : plus de 200 mg/ml à 20 °C.

Point de fusion S.O.

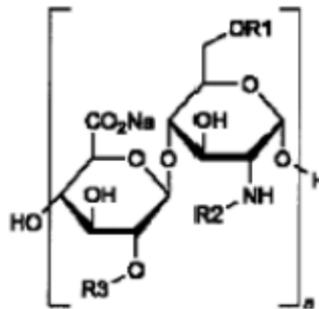
Description : Le danaparoïde sodique est un mélange de mucopolysaccharides à chaîne linéaire (glycosaminoglycures sulfatés), mélange formé d'héparane-sulfate, de dermatane-sulfate et d'une petite quantité de chondroïtine-sulfate provenant de la muqueuse porcine. L'héparane-sulfate à faible affinité pour l'AT constitue environ 80 % du mélange; l'héparane-sulfate à grande affinité pour l'AT, environ 4 %; le dermatane-sulfate, entre 8 et 16 %, et la chondroïtine-sulfate, moins de 8,5 %. En outre, l'héparane à grande affinité pour l'AT contient un fragment de pentasaccharide dont la structure moléculaire correspond à la séquence de liaison d'AT observée dans l'héparine (voir la structure chimique).

Structures chimiques

Chondroïtine-sulfate



Héparane-sulfate



Δ DI	R1	R2	R3	Δ DIHS	R1	R2	R3
-OS	H	H	H	-OS	H	Ac	H
-6S	SO ₃ Na	H	H	-6S	SO ₃ Na	Ac	H
-4S	H	SO ₃ Na	H	-NS	H	SO ₃ Na	H
-US	H	H	SO ₃ Na	-US	H	Ac	SO ₃ Na
-(U,6)S	SO ₃ Na	H	SO ₃ Na	-(U,N)S	H	SO ₃ Na	SO ₃ Na
-(U,4)S	H	SO ₃ Na	SO ₃ Na	-(6,N)S	SO ₃ Na	SO ₃ Na	H
-(4,6)S	SO ₃ Na	SO ₃ Na	H	-(U,N,6)S	SO ₃ Na	SO ₃ Na	SO ₃ Na
-(U,4,6)S	SO ₃ Na	SO ₃ Na	SO ₃ Na				

Forme posologique

Composition

Chaque ampoule contient 0,6 ml de danaparoi de sodique (750 unités anti-Xa), 0,9 mg de sulfite de sodium, du chlorure de sodium pour obtenir une solution isotonique, de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 7,0 et de l'eau pour injection pour obtenir un volume total de 0,6 ml. L'unité anti-Xa est déterminée à partir du standard international d'héparine dans un système tampon contenant de l'antithrombine III.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver à une température de 2 à 30  C.  viter d'exposer à la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

ORGARAN^{MD} (danaparoi de sodique) est présenté dans une ampoule de verre de 1 ml. Chaque ampoule contient 750 unités anti-Xa (1 250 unités anti-Xa/ml). Il s'agit d'une solution stérile, isotonique à pH 7, additionnée d'eau pour injection convenant à la voie sous-cutanée ou intraveineuse. ORGARAN^{MD} est conçu principalement pour l'administration sous-cutanée, mais peut aussi être administré par voie intraveineuse pour obtenir un effet immédiat.

PHARMACOLOGIE

Effet anticoagulant

La propriété principale du danaparoïde sodique est l'inhibition du facteur Xa et, contrairement à l'héparine, il n'est pas affecté par l'action neutralisante des composantes plasmatiques sur l'héparine. L'effet du danaparoïde sodique sur l'inhibition du facteur IIa est nettement moindre, le ratio inhibition Xa/inhibition IIa mesuré immédiatement après une injection intraveineuse s'établissant à plus de 20:1. L'effet anti-IIa et l'effet anti-Xa inhibent tous deux la production de thrombine. Le danaparoïde sodique ne modifie pas les taux plasmatiques de l'antithrombine III, des facteurs II, VII et X et du fibrinogène, ce qui montre que son action sur la coagulation n'est pas attribuable à un effet médiateur quelconque sur les concentrations des facteurs de coagulation. Le mode d'action du danaparoïde sodique sur la coagulation se distingue donc de celui de l'héparine et des anticoagulants oraux.

Des études sur des patients devant recevoir une hémodialyse ou un cathétérisme cardiaque de pratique courante ont démontré l'inhibition efficace de la conversion du fibrinogène en fibrine provoquée par la thrombine. Ces études ont mis en lumière une suppression soutenue de la libération plasmatique des fibrinopeptides A après une injection en bolus d'ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique).

Effet sur la fibrinolyse

Le danaparoïde sodique ne semble pas agir sur le processus fibrinolytique. On ne rapporte aucun changement des taux plasmatiques du plasminogène, de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l' α_2 -antiplasmin. On a constaté l'absence de produits liés à la dégradation de la fibrine (fragments E et B β_{15-42}), et aucun effet sur la lyse du caillot d'euglobulines n'a été observé.

Effets sur les plaquettes

Contrairement à l'héparine, le danaparoïde sodique est peu susceptible de déclencher une thrombocytopénie; il ne modifie pas les taux plasmatiques de la β -thromboglobuline, du facteur plaquettaire 4 (FP4) et du thromboxane B₂; en outre, il ne provoque pas d'agrégation plaquettaire spontanée et n'a aucun effet sur les seuils d'action des divers agonistes de l'agrégation plaquettaire. L'action anti-IIa du danaparoïde sodique inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine.

Temps de saignement et formation du clou plaquettaire

Des études faisant appel à une pression accrue indiquent que le danaparoïde sodique ne prolonge pas la durée d'un temps de saignement ou ne la prolonge que très peu. Dans les études au cours desquelles l'héparine a entraîné une prolongation du temps de saignement, l'effet du danaparoïde sodique s'est toujours révélé bien moindre.

Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques ont principalement mesuré les paramètres cinétiques des diverses activités anticoagulantes du danaparoïde sodique, puisqu'il n'existe pas encore d'essai chimique spécifique. Chez les animaux, les temps d'activités antithrombotique et anti-Xa (à action prolongée) du danaparoïde sodique étaient étroitement liés.

Chez l'humain (des volontaires, hommes et femmes, en bonne santé, incluant quelques personnes âgées), les paramètres cinétiques des activités anti-Xa, anti-IIa et IIaGI du danaparoïde sodique, de même que la pharmacocinétique de la fraction-FA (faible affinité), sont résumés dans le tableau qui suit. Les sujets de l'expérimentation (n) ont reçu le produit sous forme d'injections intraveineuses ou d'injections sous-cutanées.

	n	t _{1/2} abs. (h)	t _{1/2} distr. (h)	t _{1/2} élim. (h)	V (L)		clairance (L/h)
					central	total	
anti-Xa	79	2,0 ± 0,7 (n = 20)	3,1 ± 0,8	24,5 ± 9,6	4,0 ± 0,7	9,1 ± 2,2	0,4 ± 0,1
anti-IIa	52	n.d.	1,0 ± 0,8 (n = 28)	4,3 ± 3,5	6,2 ± 2,5 (n = 28)	9,0 ± 3,1	2,3 ± 1,2
IIaGI	20	3,6 ± 0,6 (n = 4)	0,5 ± 0,3	6,7 ± 3,2	5,0 ± 1,4	17,2 ± 6,9	2,9 ± 1,1
Fraction-FA	12	2,0 ± 0,6	0,4 ± 0,2	3,5 ± 2,1	5,0 ± 1,6	14,6 ± 5,6	4,7 ± 1,3

La biodisponibilité absolue du danaparoïde sodique après l'administration sous-cutanée atteint près de 100 %; le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique de l'activité anti-Xa est de quatre à cinq heures.

Les demi-vies d'élimination de l'activité anti-Xa et de l'activité inhibitrice de la production de thrombine sont d'environ 25 heures et 7 heures respectivement, que le produit soit administré par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre pour l'activité anti-Xa sont généralement atteints en quatre ou cinq jours de traitement. Les taux à l'état d'équilibre pour l'activité inhibitrice de la production de thrombine sont atteints plus tôt, soit en un jour ou deux.

Le danaparoïde sodique est éliminé principalement par excrétion rénale. Des études chez l'animal montrent que le foie ne joue aucun rôle dans le métabolisme du produit. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la demi-vie d'élimination de l'activité plasmatique anti-Xa pourrait être prolongée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'administration du danaparoïde sodique par voie intraveineuse à des rats et à des chiens a permis d'obtenir des valeurs de la DL₅₀ de 3 800 et de plus de 28 000 unités anti-Xa/kg, respectivement. La bradypnée, les secousses musculaires et la prostration ont été les principaux symptômes cliniques observés chez les rats. Chez les chiens, on a noté des saignements prolongés au point d'injection, des hématomes et une enflure à la patte ayant reçu l'injection.

Les symptômes cliniques qui se sont manifestés chez les rats ayant reçu du danaparoïde sodique par voie sous-cutanée comprenaient les suivants : pâleur des yeux, formation d'hématomes au point d'injection, hémorragies importantes et pâleur des viscères à l'administration d'une DL₅₀ de 15 200 unités anti-Xa/kg.

Toxicité lors de doses répétées

On n'a observé aucun effet général directement attribuable à l'administration par voie intraveineuse pendant deux semaines de doses atteignant 1 520 unités anti-Xa/kg chez le rat. Chez le chien cependant, le même protocole s'est traduit par une augmentation du poids du foie, sans manifestation de toxicité, et par des troubles de la fonction cardiaque et de la locomotion. Ces effets chez le chien s'ajoutaient à l'effet attendu de l'activité pharmacologique du danaparoïde sodique.

L'administration quotidienne pendant six semaines de 200, 800 et 3 200 unités anti-Xa/kg par voie intraveineuse à des rats et à des chiens n'a mis en lumière aucun signe de toxicité. Les effets observés étaient attribuables à une anémie provoquée par des hémorragies, qui a d'ailleurs nécessité l'euthanasie d'une chienne ayant reçu la dose maximale et d'une autre ayant reçu la dose intermédiaire. Ces effets étaient complètement réversibles chez tous les animaux survivants.

L'administration régulière de 100, 400 et 1 600 unités anti-Xa/kg de danaparoïde sodique par voie intraveineuse à des rats pendant six mois, suivie d'une période de rétablissement de quatre semaines, n'a révélé aucun effet directement observable ou visible au microscope attribuable au danaparoïde sodique. Le même traitement, administré aux chiens dans les mêmes conditions, a été fatal à plusieurs d'entre eux. Un chien est mort d'hémothorax après avoir reçu la dose intermédiaire pendant 24 semaines. Un chien et deux chiennes qui avaient reçu la plus forte dose ont été euthanasiés au 12^e, au 53^e et au 56^e jour respectivement, en raison de pertes de sang trop considérables. Trois chiens et deux chiennes de la même catégorie posologique ont également dû être euthanasiés au bout de dix semaines, leur santé s'étant gravement détériorée. On a alors interrompu l'expérience sur les deux chiens et chiennes qui restaient de ce groupe. Les chiens qui recevaient une dose faible ou une dose intermédiaire ont poursuivi le traitement pendant les six mois de l'étude. Certains sujets ont présenté une hyperplasie de la moelle osseuse liée au traitement, qui est toutefois disparue au terme de la période de rétablissement. Le syndrome de l'anémie provoquée par des hémorragies s'est surtout manifesté chez les chiens qui recevaient la plus forte dose, en raison de l'activité pharmacologique excessive du médicament. Le danaparoïde sodique n'a pas provoqué d'effets indésirables généraux directs.

Des doses quotidiennes atteignant 1 520 unités anti-Xa/kg (400 mg/kg) administrées par voie sous-cutanée pendant deux semaines à des rats n'ont pas révélé d'effets indésirables généraux directement liés au produit. On a toutefois noté des hémorragies excessives aux points d'injections, surtout chez les rats qui recevaient la plus forte dose. Des chiens soumis au même traitement montraient des hématomes et divers signes d'anémie provoquée par des hémorragies. On en a conclu que la dose quotidienne ne devait pas excéder 200 mg/kg chez ces animaux.

L'injection sous-cutanée de doses quotidiennes de 160, 640 et 1 600 unités anti-Xa/kg pendant six semaines à des rats n'a révélé aucun effet indésirable général directement attribuable au danaparoïde sodique. Il n'en reste pas moins que une femelle sur huit, dans la catégorie posologique intermédiaire, et que un mâle sur huit et quatre femelles sur huit, dans la catégorie recevant la dose la plus élevée, n'ont pas survécu au traitement. Leur mort s'expliquerait par une anémie provoquée par des hémorragies. Chez tous les autres rats, cet état a disparu après la cessation du traitement. Des doses quotidiennes de 160, 480 et 1 600 unités anti-Xa/kg administrées par voie sous-cutanée pendant six semaines à des chiens n'ont pas produit d'effets indésirables généraux directement

attribuables au danaparoïde sodique. Pourtant, deux des cinq femelles et deux des cinq mâles du groupe posologique intermédiaire, ainsi que trois des quatre femelles et trois des quatre mâles recevant la plus forte dose, ont été euthanasiés prématurément ou sont morts spontanément pendant le traitement des suites d'une anémie provoquée par des hémorragies. Encore une fois, ce syndrome s'est révélé réversible chez tous les chiens survivants après cessation du traitement.

Toxicité fœtale

L'administration quotidienne de 280, 470 et 780 unités anti-Xa/kg de danaparoïde sodique par voie intraveineuse à des lapines gravides pendant les jours 6 à 18 de la gestation n'a provoqué aucun effet toxique sur les fœtus et n'a pas affecté la quantité de nourriture ingérée par les lapines ni leur poids. Aucune augmentation du nombre de cas de rejets embryonnaires n'a été observée après nidation et aucun effet tératogène n'a été causé.

Effets sur la reproduction

Des doses quotidiennes de danaparoïde sodique de 390, 650 et 1 090 unités anti-Xa/kg ont été administrées par voie intraveineuse à des rates en âge de se reproduire pendant les deux semaines précédant l'accouplement, pendant la période de l'accouplement, pendant la gestation et pendant quatre autres semaines au cours de la lactation. On a procédé de la même manière avec des mâles adultes pendant les neuf semaines précédant l'accouplement et pendant la période de l'accouplement. Or, on n'a noté aucun effet négatif sur l'état général des animaux des deux sexes, sur leurs activités sexuelles ou sur leur taux de fertilité.

On n'a constaté aucune augmentation significative des manifestations embryotoxiques ou tératogènes. La moitié des rates gravides ont pu mettre bas, et les petits, non traités au danaparoïde sodique, ont ultérieurement été accouplés avec des membres du même groupe posologique que les parents sans que leur taux de fécondité diminue d'aucune façon.

Potentiel mutagénique

Le danaparoïde sodique à des doses atteignant 80 unités anti-Xa/plaque n'a montré aucun potentiel mutagénique selon le test de Ames, le test de mutation génique avec les cellules V79 du hamster chinois, le test portant sur la synthèse de l'ADN improvisée dans les cellules HeLa S3 et sur les aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes du hamster chinois (cellules CHO). L'administration par voie intraveineuse d'une dose de danaparoïde sodique pouvant atteindre 12 500 unités anti-Xa/kg à des souris suisses CD-1 n'a pas déclenché l'apparition de micronucléi dans les érythrocytes polychromatiques.

Tolérance locale

L'administration quotidienne de 3 200 unités anti-Xa/kg de danaparoïde sodique par voie intraveineuse à des rats pendant deux semaines n'a fait ressortir aucun effet indésirable local. La même remarque s'applique à l'administration quotidienne de 1 600 unités anti-Xa/kg par voie sous-cutanée. Les hémorragies observées aux points d'injections étaient attribuables aux propriétés pharmacologiques du danaparoïde sodique.

ÉTUDES CLINIQUES

Le tableau suivant illustre la réduction de la fréquence de thromboses veineuses profondes (TVP)

lorsque ORGARAN^{MD} (danaparoïde sodique) est utilisé comme traitement préventif, comparativement aux résultats obtenus avec d'autres traitements actifs ou un placebo dans sept études importantes sur l'efficacité. Au total, 860 patients ont été soignés avec ORGARAN^{MD}, 702 avec un témoin actif et 134 avec un placebo. Parmi les patients ayant reçu ORGARAN^{MD}, 263 ont subi une intervention non urgente de remplacement de la hanche, 245 ont été opérés pour une fracture de la hanche, 257 ont subi une chirurgie générale et 95 ont été atteints d'un accident vasculaire cérébral non hémorragique.

Indication clinique	Traitement témoin	Réduction du risque	
		TVP totale	TVP proximale
Chirurgie à la hanche (non urgente)	Placebo	73 %	72 %
Chirurgie à la hanche (non urgente)	Héparine/DHE	46 %	26 %
Fracture de la hanche	Dextran	62 %	40 %
Fracture de la hanche	Warfarine	58 %	74 %
Chirurgie générale	Héparine	29 %	47 %
Accident vasculaire cérébral non hémorragique	Placebo	86 %	100 %
Accident vasculaire cérébral non hémorragique	Héparine	71 %	63 %

Les pourcentages indiquent la réduction du risque de TVP totale et de TVP proximale par rapport au traitement témoin.

Dans les deux études portant sur des chirurgies non urgentes de remplacement de la hanche, le traitement par ORGARAN^{MD} a entraîné une réduction de l'incidence de TVP comparativement aux traitements témoins. L'incidence des TVP chez les patients qui subissaient une intervention non urgente à la hanche passait de 57 % dans le groupe recevant un placebo à 15 % dans le groupe recevant ORGARAN^{MD} ($p \leq 0,01$), et de 32 % dans le groupe traité à l'héparine/DHE (5 000 UI) à 17 % dans le groupe recevant ORGARAN^{MD} ($p \leq 0,05$).

Chez les patients ayant subi une intervention en raison d'une fracture de la hanche, la fréquence des TVP était nettement moindre après un traitement par ORGARAN^{MD} qu'après un traitement au dextran (13 % vs 35 %, $p \leq 0,001$). ORGARAN^{MD} s'est également révélé plus efficace que la warfarine quant à la réduction de la fréquence de TVP (6,5 % vs 15,3 %, $p = 0,051$; 6,5 % vs 19,4 %, $p = 0,008$; 7,5 % vs 19,4 %, $p = 0,017$) dans trois périodes de l'étude, soit les jours 1 à 7, les jours 1 à 10 et les jours 1 à 14 respectivement.

Chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale générale, la fréquence des TVP tombait à 11,8 % après l'administration d'ORGARAN^{MD}, comparativement à 16,6 % après l'administration d'héparine. Une telle différence n'est cependant pas significative d'un point de vue statistique.

Deux études canadiennes ont permis d'évaluer l'efficacité d'ORGARAN^{MD} quant à la prévention des TVP chez des patients ayant subi un accident ischémique cérébral aigu. La première, une étude à double insu auprès de 75 patients paralysés aux deux jambes à la suite d'un accident vasculaire cérébral non hémorragique, a démontré une incidence de TVP de 4 % seulement dans le groupe ORGARAN^{MD}, comparativement à 28 % dans le groupe placebo ($p = 0,005$). Les taux correspondants pour les TVP proximales étaient de 0 % et de 16 % respectivement ($p = 0,01$). La seconde, une étude à double insu et à répartition aléatoire, visait à comparer l'efficacité d'ORGARAN^{MD} ($n = 45$) à celle de l'héparine non fractionnée ($n = 42$) quant à la prévention des TVP. La fréquence des TVP était de 9 % chez les patients traités par ORGARAN^{MD} et de 31 % chez ceux traités à l'héparine non fractionnée ($p = 0,014$). Les taux correspondants pour les TVP proximales étaient de 4,4 % et de 11,9 % respectivement ($p = 0,255$).

ORGARAN^{MD} a été administré à 742 patients atteints d'une TIH en 793 occasions (dont 51 reprises de traitement) et, dans l'ensemble, de bons résultats cliniques ont été obtenus. Des 742 patients recevant un traitement par ORGARAN^{MD}, 646 présentaient une TIH aiguë pour la première fois, tandis que 4 avaient des antécédents de TIH et présentaient une TIH aiguë en raison d'une reprise récente d'héparine (total des patients ayant une TIH actuelle = 650). Cent quarante et un patients avaient des antécédents de TIH, mais leur état nécessitait un traitement antithrombotique par voie parentérale. Pour deux patients, on ne sait pas s'ils avaient une TIH actuelle ou des antécédents de TIH.

ORGARAN^{MD} a été administré à 34 patients lors des 51 reprises de traitement, pendant plus d'une session de traitement (deux à quatre occasions). Parmi les 793 demandes de traitement de patients atteints de TIH, 13 venaient de patientes enceintes. En outre, ORGARAN^{MD} a été administré à 10 patientes enceintes, qui avaient une intolérance à l'héparine pour d'autres raisons. Les débuts de traitement ont été répartis également entre les trois trimestres de la grossesse, puis les traitements ont été poursuivis pendant 1 à 26 semaines.

ORGARAN^{MD} s'est révélé efficace dans le traitement de la thrombose dans une proportion de 94,5 % des résultats évaluable (342/362) et comme traitement préventif dans une proportion de 95,4 % des résultats évaluable.

Grâce aux résultats provenant d'une grande variété de cas cliniques (souvent associés à une grave comorbidité), à la réduction de l'incidence de réactions croisées avec l'anticorps induit par l'héparine (< 10 % selon les examens de routine) comparativement à l'incidence observée avec les héparines de faible poids moléculaire (> 90 %), et au faible taux de séroconversion, il y a tout lieu de croire qu'ORGARAN^{MD} peut être une solution de rechange appropriée pour les patients atteints de TIH qui ont besoin d'un anticoagulant. (Se reporter à la monographie d'ORGARAN^{MD} – TIH pour de plus amples renseignements.)

BIBLIOGRAPHIE

1. Battey PM, Salam AA. Venous gangrene associated with thrombocytopenia. *Surgery* 1985; 97:618-620.
2. Bergqvist, D. ORGARAN in hip fracture surgery. *Haemostasis* 1992;22:104-108.
3. Bergqvist, D., Kettunen, K., Fauno, P., Suomalainen, O., Soimakallio, O., Karjalainen, P., Fredin, H., Cederholm, C., Jensen, L.J., Justesen, T., Stiekema, J.C.J. Thromboprophylaxis in patients with hip fractures: A prospective, randomized, comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991; 109:617-622.
4. Boneu D, Buchanan MR, Cade JF, et al. Effects of heparin, its low molecular weight fractions and other glycosaminoglycans on thrombus growth in vivo. *Thromb Res* 1985; 40: 81-89.
5. Bradbrook, I.D., Magnani, H.N., Moelker, H.C.T., Morrison, P.J., Robinson, J., Rogers H.J., Spector, R.G., Dinther, T. van and Wijnand, H.P. Org 10172: A low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half-life in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:667-675.
6. Chong, B.H., Ismail, F., Cade, J., Gallus, A.S., Gordon, S. and Chesterman, C.N. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Studies with a New Low Molecular Weight Heparinoid, Org 10172. *Blood* 1989; 73:1592-1596.
7. Danhof, M., de Boer, A., Magnani, H.N., Stiekema, J.C.J. Pharmacokinetic considerations on ORGARAN (Org 10172) therapy. *Haemostasis* 1992;22:73-84.
8. Doty JR, Alving BM, McDonnell BM, Ondra SL. Heparin-induced thrombocytopenia in the neurosurgical patient. *Neurosurg* 1986; 19:69-72.
9. Frei, U., Wilks, M.F., Boehmer, S., Crisp-Lindgren, N., Schwarzrock, R., Stiekema, J.C.J. and Koch, K.M. Gastrointestinal Blood Loss in Haemodialysis Patients During Use of a Low-molecular-weight Heparinoid Anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:434-439.
10. Gerhart, T.N., Yett, H.S., Robertson, L.K., Lee, M.A., Smith, M., Salzman, E.W. Low-Molecular-Weight Heparinoid compared with Warfarin for prophylaxis of Deep-vein thrombosis in patients who are operated on for fracture of the hip. *J Bone Joint Surg* 1991; 73:494-502.
11. Gibson J, Uhr E, Motum P, Rickard KA, Kronenberg H. Platelet aggregometry for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome (HITTS). *Pathology* 1987;19:105-106.
12. Gordon DL, Linhardt R, Adams HP Jr. Low-molecular weight heparins and heparinoids and their use in acute or progressing ischemic stroke. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13:522-543.

13. Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbant assay. *Transfusion* 1994; 34:381-385.
14. Hoek J.A., Nurmohamed MT, Hamelynck K.J., Marti RK, Knipscheer HC, ten Cate H, Buller HR, Magnani HN, and ten Cate JW Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemostas* 1992; 67:28-32.
15. Ireland, H., Lane, D.A., Flynn, A., Anastassiades, E. and Curtis, J.R. The Anticoagulant Effect of Heparinoid Org 10172 During Haemodialysis: An Objective Assessment. *Thromb Haemostas* 1986; 55:271-275.
16. Laster J, Silver D. Heparin-coated catheters and heparin-induced thrombocytopenia. *J Vasc Surg* 1988; 7:667-672.
17. Leyvraz, P. Bachmann, F., Bohnet, J., Breyer, H.G., Estoppey, D., Haas, S., Hochreiter, J., Jakubek, H., Mair, J., Sorensen, R., Stiekema, J. Subcutaneous thrombo-embolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low-molecular-weight heparinoid Lomoparan (ORGARAN^{MD}) and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg* 1992; 79:911-934.
18. Magnani H.N. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with ORGARAN^{MD} (Org 10172). *Thromb Heamostas* 1993; 70:554-561.
19. Meuleman D.G. ORGARAN^{MD} (Org 10172): Its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis* 1992; 22:58-65.
20. Mikhailidis D.P., Fonseca V.A., Barradas M.A., Jeremy J.Y., Dandona, P. Platelet activation following intravenous injection of a conventional heparin: absence of effect with a low molecular weight heparinoid (Org 10172). *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24:415-424.
21. Mikhailidis, D.P., Barradas, M.A., Mikhailidis, A.M., Magnani H. and Dandona, P. Comparison of the effect of a conventional heparin and a low molecular weight heparinoid on platelet function. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:43-48.
22. Mikhailidis, D.P., Barradas, M.A., Jeremy, J.Y., Gracey, L., Wakeling, A. and Dandona, P. Heparin-induced platelet aggregation in anorexia nervosa and in severe peripheral vascular disease. *Eur J Clin Inv* 1985; 15:313-319.
23. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and haemorrhagic complications. *Ann Surg* 1977; 186:752-758.
24. Skoutakis VA. Danaparoid in the prevention of thromboembolic complications. *Ann Pharmacother* 1997; 31:876-887.
25. Stiekema, J.C.J., Wijnand, H.P., Dinther, Th.G. van, Moelker, H.C.T., Dawes, J., Vincenzo, A. and Toeberich, H. Safety and pharmacokinetics of the low molecular weight heparinoid Org 10172 administered to healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:39-48.

26. Stiekema, J.C.J., Boer, A. de, Danhof, M., Kroon, C., Broekmans, A.H., Dinther, Th.G. van, Voerman, J. and Breimer, D.D. Interaction of the Combined Medication with the New Low-Molecular-Weight Heparinoid Lomoparan (Org 10172) and Aceno-coumarol. *Haemostasis* 1990; 20:136-146.
27. Tanner JR, Downs AR. White clot syndrome: a rare complication of heparin therapy. *Can J Surg* 1986; 29:122-124.
28. Ten Cate, J.W. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement surgery by ORGARAN. *Haemostasis* 1992; 22:109-111.
29. Turpie, A.G.G. ORGARAN in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients. *Haemostasis* 1992; 22:85-91.
30. Turpie, A.G.G., Gent, M., Cote, R., Levine, M.N., Ginsberg, J.S., Powers, P.J., Leclerc, J., Geerts, W., Jay, R., Neemeh, J., Klimek, M., Hirsh, J. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117:353-357.
31. Vandermeulen E, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:165-1177.
32. Vogel GMT, Meuleman DG, Bourgondien FGM, Hobbelen PMJ. Comparison of two experimental thrombosis models in rats: effects of four glycosaminoglycans. *Thromb Res* 1989; 54: 399-410.
33. Magnani HN, Egberts JFM, Chong BH. An open, randomised, Australian multicentre study to evaluate the efficacy of Org 10172 plus warfarin versus Dextran 70 plus warfarin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. Protocol No. 87018, SDG RR No. 4052.
34. Magnani HN, Egberts JFM, Groeneveld MC. Compassionate-use of Org 10172 in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) or other forms of heparin sensitivity (patients treated up to July 31, 1995). SDG Release Report No. 4303, 1995.
35. Warkentin TE. Danaparoid (Orgaran) for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis: effects on in-vivo thrombin and cross-linked fibrin generation, and evaluation of clinical significance of in vitro cross-reactivity (XR) of danaparoid for HIT IgG. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 626A.
36. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of lepirudin and danaparoid in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Ann Hematol* 2000; 79 (Suppl. 1): A91.
37. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A first approach to compare efficacy and safety of danaparoid and lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Submitted to *Blood* for publication.