

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FRAXIPARINE 2.850 UI (Anti-Xa)/0,3 ml, solution injectable  
FRAXIPARINE 3.800 UI (Anti-Xa)/0,4 ml, solution injectable  
FRAXIPARINE 5.700 UI (Anti-Xa)/0,6 ml, solution injectable  
FRAXIPARINE 7.600 UI (Anti-Xa)/0,8 ml, solution injectable  
FRAXIPARINE 9.500 UI (Anti-Xa)/1,0 ml, solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition pour 1 ml de solution injectable :

Nadroparine calcique 9.500 U.I. Anti-Xa Ph. Eur. (25.000 U. Anti-Xa I.C.) (I.C.= Institut Choay).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention de la maladie thromboembolique d'origine veineuse :
  - en chirurgie générale et orthopédique,
  - en médecine chez des patients médicaux à haut risque en soins intensifs.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle dans l'hémodialyse.
- Traitement des thromboses veineuses profondes constituées, pouvant être accompagnées d'embolie pulmonaire asymptomatique ou symptomatique non sévère.
- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q en association avec l'acide acétylsalicylique.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

La nadroparine doit être injectée par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q : première administration par voie intraveineuse.
- Hémodialyse : administration dans la ligne artérielle du circuit extracorporel d'hémodialyse.
- Ne pas injecter par voie intramusculaire.

### **REMARQUE IMPORTANTE**

Quantification : les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire ont des concentrations exprimées dans des systèmes différents : unités non identiques ou mg. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

Des recommandations spécifiques concernant le timing de l'administration de la nadroparine dans la cadre de l'anesthésie rachidienne ou épidurale ou de la ponction lombaire doivent être suivies (voir rubrique 4.4).

## Posologie

### **A. Traitement prophylactique**

#### 1. Chirurgie générale (risque thrombogène moyen)

Administration par voie **sous-cutanée** à la posologie standard de 0,3 ml (2.850 U.I.Anti-Xa Ph. Eur.), 2 h avant l'intervention puis 1 fois par jour pendant toute la période de risque et au moins jusqu'à déambulation active du patient.

#### 2. Chirurgie orthopédique (risque thrombogène majeur)

La prévention repose également sur une seule injection **sous-cutanée** quotidienne de **FRAXIPARINE** depuis la veille de l'intervention (12 h avant), puis le jour même (12 h après) et ensuite 1 fois par jour pendant toute la période de risque et au moins jusqu'à déambulation complète du patient, avec à partir du 4<sup>ème</sup> jour, une dose accrue d'environ la moitié.

Les posologies à administrer en fonction du poids des patients peuvent suivre les lignes directrices suivantes :

Poids corporel	Volume de <b>FRAXIPARINE</b> par injection et par jour	
	en préopératoire et jusqu'au 3e jour	à partir du 4e jour
< 50 kg	0,2 ml	0,3 ml
51 - 70 kg	0,3 ml	0,4 ml
71 - 95 kg	0,4 ml	0,6 ml

#### 3. Patients médicaux à haut risque (risque thrombogène majeur)

Comme pour les patients en chirurgie orthopédique, la prévention repose sur une seule injection sous-cutanée quotidienne de **FRAXIPARINE**.

Les posologies à administrer en fonction du poids des patients peuvent suivre les lignes directrices suivantes :

<u>Poids corporel</u>	<u>Volume de FRAXIPARINE par injection et par jour</u>
≤ 70 kg	0,4 ml
□ 70 kg	0,6 ml

#### 4. Hémodialyse

##### a) Adultes

La posologie préconisée **par voie intravasculaire** pour cette indication est la suivante :

Chez les patients sans risque hémorragique ou avec un risque hémorragique mineur et pour une séance d'une durée inférieure ou égale à 4 heures, pratiquer en début de séance une injection, **dans la ligne artérielle**, d'une dose unique déterminée en fonction des intervalles de poids suivants :

<u>Poids corporel</u>	<u>Volume de FRAXIPARINE</u>
< 50 kg	0,3 ml

50 - 69 kg	0,4 ml
≥ 70 kg	0,6 ml

b) Population pédiatrique

Chez la population pédiatrique sans risque hémorragique, ou avec un risque hémorragique mineur on administrera en début de séance un bolus unique de 115 U.I. Anti-Xa Ph.Eur. (300 U. Anti-Xa IC) par kg de poids corporel.

La dose sera, si nécessaire, ajustée au cas particulier de chaque patient, à l'effet observé lors de séances antérieures et aux conditions techniques de dialyse.

Chez le sujet avec risque hémorragique, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose réduite de moitié.

**B. Traitement curatif**

1. Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire asymptomatique ou symptomatique non sévère.

**FRAXIPARINE** sera administrée au rythme d'une injection **sous-cutanée** toutes les 12 heures pendant 10 jours.

A titre d'exemple, et en fonction du poids des patients, les posologies à administrer sont les suivantes :

<u>Poids corporel</u>	<u>Volume de solution de FRAXIPARINE/injection, 2 fois par jour</u>
< 50 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

2. Angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q.

**FRAXIPARINE** sera administrée au rythme d'une injection sous-cutanée toutes les 12 heures, associée à l'acide acétylsalicylique à raison d'une dose allant jusqu'à 325 mg par jour. La dose initiale de **FRAXIPARINE** comprendra un **bolus intraveineux** de 86 U.I. anti-Xa/kg suivi immédiatement de la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de 86 U.I. anti-Xa/kg. La durée usuelle du traitement est de 6 jours en utilisant une dose ajustée selon le poids corporel tel que repris dans le tableau ci-dessous :

<b>Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q</b>			
<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>Volume injecté</b>		
	<b>Bolus initial en I.V.</b>	<b>Injections sous-cutanées (Toutes les 12 heures)</b>	<b>Equivalence en U.I. Anti-Xa</b>
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3.800
50 - 59	0,5 ml	0,5 ml	4.750
60 - 69	0,6 ml	0,6 ml	5.700
70 - 79	0,7 ml	0,7 ml	6.650
80 - 89	0,8 ml	0,8 ml	7.600
90 - 99	0,9 ml	0,9 ml	8.550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9.500

Une prolongation du traitement au-delà de 6 jours n'apporte pas de résultat clinique supplémentaire. Elle pourrait donner lieu à une augmentation significative du risque de saignements graves.

### **Administration aux patients souffrant d'insuffisance rénale**

#### **A. Traitement prophylactique**

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

L'insuffisance rénale modérée ou sévère est associée à une exposition accrue à la FRAXIPARINE. Ces patients ont un risque plus élevé de thromboembolie et d'hémorragie.

Si une réduction de la dose est considérée comme appropriée par le médecin, prenant en considération les facteurs de risque individuels d'hémorragie et de thromboembolie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min et inférieure à 50 ml/min) la dose devrait être réduite de 25 à 33 % (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La dose devrait être réduite de 25 à 33 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### **B. Traitement curatif**

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

L'insuffisance rénale modérée ou sévère est associée à une exposition accrue à la FRAXIPARINE. Ces patients ont un risque plus élevé de thromboembolie et d'hémorragie.

Si une réduction de la dose est considérée comme appropriée par le médecin, prenant en considération les facteurs de risque individuels d'hémorragie et de thromboembolie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min et inférieure à 50 ml/min) la dose devrait être réduite de 25 à 33 % (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La FRAXIPARINE est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la nadroparine, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris les autres héparines de bas poids moléculaire, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Thrombocytopénie chez les patients présentant un test d'agrégation positif in vitro en présence de FRAXIPARINE (voir rubrique 4.4).
- Antécédent de thrombocytopénie sous nadroparine (voir rubrique 4.4).
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, à l'exception des coagulopathies de consommation non liées à l'héparine.
- Lésion organique susceptible de saigner (telle qu'ulcère digestif évolutif, hémorragies rétinienne).
- Endocardite infectieuse aiguë.
- Accident vasculaire cérébral hémorragique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.) chez des patients sous traitement curatif pour les troubles thromboemboliques, angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q.

- Une anesthésie locorégionale en chirurgie élektive est contre-indiquée quand une HBPM est donnée comme traitement curatif.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Surveillance biologique**

Du fait de la survenue possible de thrombocytopénies induites par l'administration d'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, il est recommandé de réaliser une numération plaquettaire régulièrement tout au long du traitement par la nadroparine.

##### **Thrombocytopénie induite par l'héparine**

Des rares cas, parfois graves, de thrombocytopénies induites par l'héparine ont été rapportés; elles peuvent être associées à des thromboses artérielles et/ou veineuses. Un diagnostic de thrombocytopénie thrombosante doit être pris en considération dans les cas suivants:

- thrombocytopénie,
- diminution significative du taux plaquettaire (30 à 50% par rapport à la valeur de base),
- aggravation d'une thrombose sous traitement,
- nouvelle thrombose en cours de traitement,
- coagulation intravasculaire disséminée.

Dans ce cas, le traitement par la nadroparine doit être arrêté.

Lors d'un premier traitement, ces accidents, probablement de nature immuno-allergique, surviennent dans leur grande majorité entre le 5<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour de traitement, mais peuvent survenir beaucoup plus précocement lorsqu'existent des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.

- ANTECEDENT de thrombocytopénie sous une autre héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) : un traitement par nadroparine peut être envisagé si son administration est nécessaire et si nadroparine ne provoque pas d'agrégation *in vitro* avec les plaquettes du malade. Dans ce cas, l'administration de nadroparine impose une surveillance particulièrement attentive par le clinicien, et un contrôle de la numération plaquettaire au moins quotidien. Le traitement doit être interrompu immédiatement si une thrombocytopénie apparaît, des observations de récives parfois précoces ayant été rapportées.
- SURVENUE d'une thrombocytopénie en cours de traitement avec l'héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire): la substitution par un produit appartenant à une autre classe d'antithrombotiques, si disponible, peut être envisagée. Si ce produit n'est pas disponible, la substitution par une autre héparine de bas poids moléculaire peut être envisagée si son administration est nécessaire. Elle impose alors une surveillance au moins quotidienne de la numération plaquettaire, et le traitement doit être interrompu dès que possible, puisque des cas de persistance de la thrombocytopénie initiale ont été rapportés.

Les tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* n'ont qu'une valeur limitée d'orientation.

**L'administration de la nadroparine se fera avec prudence dans les cas suivants car ils peuvent être associés à un risque plus important de saignements :**

- insuffisance hépatique,
- hypertension artérielle sévère,
- antécédents d'ulcère digestif ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladie vasculaire de la chorioïdite,
- en période post-opératoire après chirurgie du cerveau, de la moelle épinière, ou de l'œil.

## **Patients âgés**

Avant l'initiation du traitement, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Ne pas administrer par voie intramusculaire

## **Insuffisance rénale**

Il est connu que la FRAXIPARINE soit principalement excrétée par le rein, ce qui résulte en une exposition accrue de la FRAXIPARINE chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir paragraphe 'Insuffisance rénale' dans la rubrique 5.2).

Les patients dont la fonction rénale est insuffisante présentent des risques plus importants de saignement et devraient être traités avec beaucoup de précautions.

La décision de diminuer ou non la dose pour un patient ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min incombe au médecin qui évaluera le risque individuel de saignement du patient par rapport au risque de thromboembolie (voir rubrique 4.2).

## **Hyperkaliémie**

L'héparine peut inhiber la sécrétion surrénale d'aldostérone, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie, particulièrement chez les patients ayant des taux plasmatiques de potassium élevés ou chez les patients susceptibles de présenter des taux plasmatiques augmentés tels que les patients souffrant de diabète mellitus, d'insuffisance rénale chronique, d'acidose métabolique préexistante ainsi que ceux qui prennent des médicaments pouvant causer une hyperkaliémie (p.ex. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Le risque d'hyperkaliémie semble augmenter avec la durée du traitement mais celui-ci est généralement réversible.

Le potassium plasmatique devrait être vérifié chez les patients à risque.

## **Anesthésie rachidienne ou épidurale/ponction lombaire et médicaments concomitants**

Comme pour d'autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens ont été rapportés suite à l'utilisation de nadroparine au cours d'une anesthésie rachidienne ou épidurale, résultant en des lésions neurologiques à des degrés divers comprenant une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de cet effet indésirable peut être accru en cas d'utilisation de cathéter épidural à demeure après opération ou d'utilisation simultanée de médicaments affectant l'hémostase comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les antiagrégants plaquettaires, ou d'autres anti-coagulants. (voir rubrique 4.5). Le risque semble être aussi augmenté en cas de ponction traumatique ou ponction épidurale/rachidienne répétée.

C'est pourquoi, la prescription concomitante d'un bloc neuraxial et d'une thérapie anticoagulante devrait être décidée après avoir examiné attentivement le rapport bénéfice/risque du patient et ce, dans les situations suivantes :

- chez les patients déjà traités par anticoagulants, les bénéfices d'un bloc neuraxial doivent être soigneusement comparés par rapport aux risques encourus.
- chez les patients qui doivent subir une chirurgie élective avec un bloc neuraxial, les bénéfices d'une thérapie anticoagulante doivent être soigneusement soupesés par rapport aux risques encourus.

Pour réduire le risque de saignement associé à l'utilisation de nadroparine avant une anesthésie intra-rachidienne ou épidurale ou d'une ponction lombaire, le placement ou l'enlèvement du cathéter se fera de préférence quand l'effet anticoagulant de nadroparine est le plus faible. Un délai de 12 heures doit être observé entre l'injection de nadroparine à une dose prophylactique et l'introduction ou le retrait du cathéter rachidien ou épidural ou de l'aiguille. Ce délai sera de 24 heures dans le cas d'une dose thérapeutique. De plus longs intervalles de temps doivent être pris en considération dans le cas de patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Après l'enlèvement du cathéter, il faudra attendre au minimum 4 heures avant l'administration suivante de FRAXIPARINE. La ré-administration de la nadroparine doit être différé jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.

Si le médecin décide d'administrer l'anticoagulant avant une anesthésie épidurale ou intra-rachidienne, une extrême vigilance s'impose et un contrôle fréquent doit être pratiqué afin de détecter tout signe ou symptôme d'atteinte neurologique tels que douleur dorsale, déficits sensoriels ou moteurs (engourdissement ou faiblesse des membres inférieurs), troubles vésicaux et/ou intestinaux. Le personnel infirmier devra être formé à la reconnaissance précoce des symptômes d'atteinte neurologique. Les patients devront être instruits d'informer leur médecin si un symptôme d'atteinte neurologique se manifeste.

Si on suspecte des signes ou symptômes d'hématomes intra-rachidiens, un diagnostic urgent et un traitement incluant la décompression de la moelle épinière sont nécessaires.

Si un saignement important ou manifeste se produit lors de la pose du cathéter, une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque devrait avoir lieu avant le début ou la reprise de l'administration d'héparine.

Chez les patients présentant une thrombocytopénie sous héparine, il est indispensable d'effectuer un test d'agrégation in vitro en présence de nadroparine avant d'instaurer le traitement. La positivité du test contre-indique l'emploi de **FRAXIPARINE** (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens et agents anti-plaquettaires**

L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique, d'autres salicylés, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'agents antiplaquettaires n'est pas recommandée dans la prophylaxie ou le traitement d'affections thromboemboliques veineuses car ces produits peuvent augmenter le risque de saignement. Quand de telles combinaisons ne peuvent être évitées, une surveillance clinique et biologique doit être mise sur pied.

Dans les études cliniques effectuées dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, la nadroparine a été administrée en même temps qu'une dose journalière d'aspirine allant jusqu'à 325 mg par jour (voir rubrique 4.2 et 4.5).

### **Nécrose cutanée**

Très rarement, des cas de nécrose cutanée ont été rapportés. Celle-ci est précédée de purpura ou de taches érythémateuses infiltrées ou douloureuses avec ou sans signes généraux. Si cela se présente, le traitement doit être immédiatement arrêté.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

L'administration de nadroparine est déconseillée chez les patients recevant d'autres produits susceptibles d'accroître le risque de saignement :

- Acide acétylsalicylique (et par extrapolation, autres salicylés),
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Agents antiplaquettaires.

Une surveillance clinique et biologique étroite s'impose si l'association avec l'un de ces produits ne peut être évitée comme dans le cadre du traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, où la nadroparine sera combinée avec de l'acide acétylsalicylique à raison d'une dose allant jusqu'à 325 mg par jour (voir rubrique 4.2).

- Ticlopidine, clopidogrel et autres antiagrégants plaquettaires.
- Dipyridamole.
- Thrombolytiques : Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de nadroparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par nadroparine et de prendre en charge ce patient de façon habituelle.

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Anticoagulants oraux (Potentialisation de l'action anticoagulante).  
Le relais par les anticoagulants oraux dans un traitement curatif par nadroparine doit être initié le plus tôt possible. Le traitement par nadroparine ne sera pas stoppé avant obtention du niveau d'INR requis et la surveillance clinique sera particulièrement attentive.
- Corticoïdes (gluco-) (voie générale).
- Dextran 40 (voie parentérale).

N.B. : Il existe une interaction physico-chimique avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes ou foetotoxiques. Cependant, il n'existe peu de données cliniques concernant le passage transplacentaire de la nadroparine chez les femmes enceintes. L'utilisation de la nadroparine pendant la grossesse est déconseillée sauf si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur les risques éventuels.

L'alcool benzylique peut passer la barrière placentaire et représenter un risque pour les nouveau-nés en cas d'administration pendant l'accouchement. Dans ces cas, il faut utiliser des formules à dose unitaire ne contenant pas d'alcool benzylique en tant que conservateur.

### Allaitement

L'information sur l'excrétion de la nadroparine/métabolites dans le lait maternel humain est insuffisante. Les données sur les rats indiquent une excrétion de la nadroparine dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité n'est pas exclu. L'utilisation de la nadroparine est déconseillée durant l'allaitement maternel.

### Fertilité

Il n'y a pas d'études cliniques concernant l'effet de la nadroparine sur la fertilité.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables repris ci-dessous sont listés par classes de systèmes d'organes et fréquence.

La convention suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organes	Effets indésirables	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	manifestations hémorragiques extériorisées ou non sur différents sites (y compris les cas d'hématome rachidien), plus fréquente chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. Il convient de rechercher la présence de facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, associations médicamenteuses (voir rubriques 4.3 et 4.5).
	Rare	thrombocytopénie incluant les thrombocytopénies induites par l'héparine <sup>1</sup> (voir rubrique 4.4), thrombocytose
	Très rare	éosinophilie réversible à l'arrêt du traitement. De très rares cas d'hématomes intra-rachidiens ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire au cours d'une anesthésie rachidienne ou épidurale, une ponction médullaire ou la mise en place d'un cathéter à demeure après opération <sup>2</sup>
Affections du système immunitaire	Très rare	réactions d'hypersensibilité incluant l'angioœdème et des réactions cutanées, réactions anaphylactoïdes
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	céphalée migraine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	hyperkaliémies réversibles en relation avec un hypoaldostéronisme induit par l'héparine ou ses dérivés chez des patients à risque (voir rubrique 4.4).
Affections hépatobiliaires	Fréquent	élévation des transaminases, le plus souvent transitoire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	rash, urticaire, érythème, prurit
	Très rare	cas de nécrose cutanée survenant généralement au point d'injection (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	petits hématomes au site d'injection <sup>3</sup>
	Fréquent	réaction au site d'injection
	Rare	calcinose au site d'injection <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Les thrombocytopénies qui ont été rapportées étaient de deux types :

- les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ( $> 100.000/mm^3$ ), précoces (avant le 5<sup>ème</sup> jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

- rarement, des thrombocytopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (voir rubrique 4.4).

<sup>2</sup> Ces hématomes ont provoqué des lésions neurologiques à des degrés divers comprenant une paralysie prolongée ou permanente (voir rubrique 4.4).

<sup>3</sup> Dans certains cas, on peut noter la formation de nodules fermes qui ne traduisent pas un enkystement de l'héparine administrée mais une réaction inflammatoire. Ces nodules disparaissent au bout de quelques jours d'évolution et ne doivent pas constituer un motif d'arrêt du traitement.

<sup>4</sup> La calcinose est plus fréquente chez les patients présentant une balance phospho-calcique anormale, comme dans certains cas d'insuffisance chronique rénale.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### ***Symptômes et signes***

Des manifestations hémorragiques constituent les signes cliniques principaux en cas de surdosage. Une numération plaquettaire et une mesure des autres paramètres de la coagulation doivent être réalisées. Des manifestations hémorragiques mineures ne nécessitent que rarement un traitement spécifique, la réduction de la posologie de nadroparine ou l'espacement des injections suivantes étant en général suffisants.

### ***Traitement***

Dans les cas plus graves seulement, l'administration de sulfate de protamine peut être envisagée. La protamine (sulfate ou chlorhydrate) injectée par voie intraveineuse lente neutralise la faible activité anticoagulante de la nadroparine tout en maintenant une activité anti-Xa résiduelle sans incidence sur le saignement.

Dans ces conditions, une unité antihéparine (U.A.H.) de sulfate de protamine neutralise environ 1,5 U.I. Anti-Xa Ph.Eur. (4 U. Anti-Xa IC) de nadroparine, c'est-à-dire que 0,6 ml d'une solution de sulfate de protamine à 10 mg/ml (625 U.A.H.) neutralise environ 0,1 ml de FRAXIPARINE soit 950 U.I. Anti-Xa Ph. Eur.(2.500 U. Anti-Xa IC) de nadroparine.

La quantité de protamine à administrer est fonction de la dose d'héparine injectée (voir supra) et également du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anticoagulants, code ATC : B01AB06.

Nadroparine est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

La Nadroparine est une héparine de bas poids moléculaire obtenue par dépolymérisation de l'héparine standard. Il s'agit d'un glycosaminoglycane de masse moléculaire moyenne de 3.600 à 5.000 daltons. Elle est caractérisée par un rapport activité anti-facteur Xa (Anti-Xa) sur activité anti-facteur IIa de 2,5 à 4,0. Elle possède une activité immédiate tout en disposant d'un effet prolongé.

La **FRAXIPARINE** est un médicament antithrombotique. A doses thérapeutiques, elle ne modifie pas le temps de saignement. Après injection, elle augmente le taux de l'inhibition du facteur Xa circulant.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques sont déterminés par la mesure de l'activité anti-Xa. Après injection par voie sous-cutanée, le pic plasmatique est atteint vers la 3e heure. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 heures. L'activité anti-Xa persiste au moins 18 heures après injection. La biodisponibilité est pratiquement totale (98 pour cent).

#### Populations à risque

##### ***Patients âgés***

La fonction rénale des patients âgés est généralement altérée ce qui entraîne une élimination plus lente chez ces personnes (voir paragraphe ci-dessous). Le risque d'insuffisance rénale dans ce groupe de patient doit être envisagé la dose doit être adaptée de façon adéquate (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### ***Insuffisance Rénale***

Dans une étude clinique effectuée pour analyser la pharmacocinétique de la nadroparine administrée par voie intraveineuse à des patients ayant différents degrés d'insuffisance rénale, on a trouvé qu'il existait une corrélation entre la clairance de la nadroparine et la clairance de la créatinine.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 36-43 ml/min), la moyenne de l'aire sous la courbe et la demi-vie d'élimination furent augmentés respectivement de 52 et 39 % par rapport aux volontaires sains. Chez ces patients, la clairance plasmatique moyenne de la nadroparine fût abaissée de 63 % des valeurs normales. Une grande variabilité fût observée entre individus dans l'étude.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10-20 ml/min), la moyenne de l'aire sous la courbe et la demi-vie d'élimination furent augmentées respectivement de 95 et 112 % par rapport aux volontaires sains. Chez ces patients, la clairance plasmatique moyenne de la nadroparine fût abaissée de 50 % des valeurs normales.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 3-6 ml/min) étant sous hémodialyse, la moyenne de l'aire sous la courbe et la demi-vie d'élimination furent augmentés respectivement de 62 et 65 % par rapport aux volontaires sains. Chez ces patients, la clairance plasmatique moyenne de la nadroparine fût abaissée de 67 % des valeurs normales (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme basé sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité de doses répétées, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction et du développement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Seringue préremplie :

Acide chlorhydrique ou hydroxyde de calcium	q.s. ad pH 5,0 - 7,5
Eau pour préparations injectables	q.s. ad 1 ml

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

La date de péremption en mois/année est indiquée sur l'emballage après le sigle Exp.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringues préremplies :

0,3 ml: 2, 10 et 20 seringues pré-remplies.

0,4 ml: 2, 10 et 20 seringues pré-remplies.

0,6 ml: 2, 10 et 20 seringues pré-remplies.

0,8 ml: 2, 10 et 20 seringues pré-remplies.

1,0 ml: 2, 10 et 20 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### **Technique de l'injection sous-cutanée**

L'injection doit être réalisée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antéro-latérale, tantôt à droite, tantôt à gauche.

L'aiguille doit être introduite entièrement, perpendiculairement et non tangentiellement dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur; le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection.

**Après injection**, le manchon doit être glissé au dessus de l'aiguille, de manière à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte. Pour ce faire : tenir d'une main la seringue par le manchon et tirer fermement de l'autre sur la bague pour déverrouiller le manchon et l'amener jusqu'au clic de verrouillage. La seringue peut ensuite être éliminée de manière adéquate.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatrix Healthcare

Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE :

2.850 UI (Anti-Xa)/0,3 ml : BE138713  
3.800 UI (Anti-Xa)/0,4 ml : BE158776  
5.700 UI (Anti-Xa)/0,6 ml : BE138704  
7.600 UI (Anti-Xa)/0,8 ml : BE158785  
9.500 UI (Anti-Xa)/1,0 ml : BE138722

LU:

2.850 UI (Anti-Xa)/0,3 ml : 2003107883  
- 0046609 : 1\*10 AMP.SER. 0,3 ML  
- 0432281 : 1\*20 AMP.SER. 0,3 ML  
- 0459075 : 1\*2 AMP.SER. 0,3 ML

3.800 UI (Anti-Xa)/0,4 ml : 2003107884  
- 0163829 : 1\*10 AMP.SER. 0,4 ML  
- 0432314 : 1\*20 AMP.SER. 0,4 ML  
- 0459089 : 1\*2 AMP.SER. 0,4 ML

5.700 UI (Anti-Xa)/0,6 ml : 2003107885  
- 0046531 : 1\*10 AMP.SER. 0,6 ML  
- 0432295 : 1\*20 AMP.SER. 0,6 ML  
- 0459092 : 1\*2 AMP.SER. 0,6 ML

7.600 UI (Anti-Xa)/0,8 ml : 2003107886  
- 0163846 : 1\*10 AMP.SER. 0,8 ML  
- 0432328 : 1\*20 AMP.SER. 0,8 ML  
- 0459108 : 1\*2 AMP.SER. 0,8 ML

9.500 UI (Anti-Xa)/1,0 ml : 2003107887  
- 0217741 : 1\*10 AMP.SER. 1 ML  
- 0432301 : 1\*20 AMP.SER. 1 ML  
- 0459111 : 1\*2 AMP.SER. 1 ML

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

2.850 UI (Anti-Xa)/0,3 ml : 12/08/1987  
3.800 UI (Anti-Xa)/0,4 ml : 08/07/1992  
5.700 UI (Anti-Xa)/0,6 ml : 12/08/1987  
7.600 UI (Anti-Xa)/0,8 ml : 08/07/1992  
9.500 UI (Anti-Xa)/1,0 ml : 12/08/1987

Date de dernier renouvellement : 13/10/2003

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

04/2023

Date d'approbation : 07/2023

