

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml solution injectable
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml solution injectable
Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml solution injectable
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml solution injectable
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml solution injectable
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml solution injectable
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml solution injectable
Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml solution injectable
Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml solution injectable
Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml solution injectable
Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml solution injectable: chaque seringue de 0,2 ml contient 2.500 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 12.500 IU/ml.
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml solution injectable: chaque flacon de 4 ml contient 10.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 2.500 IU/ml.
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml solution injectable: chaque ampoule de 4 ml contient 10.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 2.500 IU/ml.
Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml solution injectable: chaque seringue de 0,2 ml contient 5.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml solution injectable: chaque seringue de 0,3 ml contient 7.500 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml solution injectable: chaque seringue de 0,75 ml contient 7.500 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 10.000 IU/ml.
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml solution injectable: chaque seringue de 1 ml contient 10.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique.
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml solution injectable: chaque ampoule de 1 ml contient 10.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique.
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml solution injectable: chaque flacon de 10 ml contient 100.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 10.000 IU/ml.
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml solution injectable: chaque seringue de 0,4 ml contient 10.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.
Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml solution injectable: chaque seringue de 0,5 ml contient 12.500 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.
Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml solution injectable: chaque seringue de 0,6 ml contient 15.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.
Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml solution injectable: chaque seringue de 0,72 ml contient 18.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.
Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml solution injectable: chaque flacon de 4 ml contient 100.000 IU (anti-Xa) de daltéparine sodique, soit 25.000 IU/ml.

(IU = unité internationale)

Excipients à effet notoireAlcool benzylique

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml en flacon (de 10 ml) contient 140 mg/ml d'alcool benzylique par flacon, ce qui équivaut à 14 mg/ml d'alcool benzylique.

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 4 ml) contient 56 mg d'alcool benzylique par flacon, ce qui équivaut à 14 mg/ml d'alcool benzylique.

Sodium

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (ampoule ou flacon de 4 ml) contient 24,2 mg de sodium par ampoule ou flacon.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 10 ml) contient 113,6 mg de sodium par flacon.

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 4 ml) contient 113,6 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Seringues préremplies: voie sous-cutanée.

Ampoules: voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Flacons contenant 4 ml de Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml: voie intraveineuse.

Flacons contenant 4 ml de Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Flacons contenant 10 ml de Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml: voie intraveineuse ou sous-cutanée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1. Prévention des accidents thromboemboliques:
 - En particulier en période pré-, péri- et postopératoire en chirurgie abdominale, gynécologique, urologique (affections bénignes ou malignes) et orthopédique.
 - Pendant l'hémodialyse.
2. Traitement des accidents thromboemboliques: thrombose veineuse profonde.
3. Fragmin est également indiqué dans le traitement symptomatique de la thromboembolie veineuse (TEV) et dans la prévention des récides de la TEV chez les patients cancéreux.
4. Population pédiatrique :
Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

1. Traitement préventif des accidents thromboemboliques

Posologie

- Chez les patients présentant un risque modéré de thrombose
 - Le jour de l'intervention: 1 à 2 heures avant l'intervention, on administrera 2.500 IU d'anti-Xa.
 - Les jours suivants: on administrera 2.500 IU d'anti-Xa une fois par jour.
- Chez les patients présentant un risque plus élevé de thrombose (en particulier dans certaines formes de cancer et dans certaines interventions orthopédiques comme les prothèses totales de hanche)
 - 1) Administration préopératoire:
 - Soit le soir précédent l'intervention: 5.000 IU d'anti-Xa.

- Soit le jour de l'intervention: 1 à 2 heures avant l'intervention, on administrera 2.500 IU d'anti-Xa; on répètera l'injection après 12 heures.

2) Administration postopératoire:

Les jours suivants l'opération on administrera 5.000 IU d'anti-Xa une fois par jour ou 2.500 IU deux fois par jour (matin et soir). Le traitement prophylactique doit être poursuivi pendant toute la période à risque (c'est-à-dire pendant au moins 5 jours et jusqu'à la mobilité complète du patient). Après la mise en place d'une prothèse totale de la hanche, le traitement peut être poursuivi jusqu'à 5 semaines après l'intervention, même si le patient est déjà mobile.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Hémodialyse

Posologie

- Chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie
 - Dose initiale: bolus de 5 à 10 IU d'anti-Xa/kg.
 - Dose d'entretien: perfusion de 4 à 5 IU d'anti-Xa/kg/heure.Les taux plasmatiques d'anti-Xa devraient se situer entre 0,2 et 0,4 IU/ml.
- Chez les patients présentant un risque faible ou inexistant d'hémorragie
 - Dose initiale: bolus de 30 à 40 IU d'anti-Xa/kg.
 - Dose d'entretien: perfusion de 10 à 15 IU d'anti-Xa/kg/heure.
- En cas d'hémodialyse de courte durée (≤ 4 heures), la posologie ci-dessus peut être remplacée par
 - Une injection unique en bolus peut être administrée, soit par voie intraveineuse, soit dans le côté artériel du système extracorporel, au début de l'intervention. La dose initiale recommandée est de 5.000 IU ; une dose initiale plus faible peut être utilisée si elle est cliniquement indiquée.
La dose initiale de 5.000 IU pour le schéma d'administration en bolus unique peut être ajustée, d'une séance à l'autre, en fonction du résultat de la dialyse précédente ; la dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 500 ou 1.000 IU jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant (voir rubrique 5.1).
 - Il est également possible d'administrer une injection IV en bolus de 30 à 40 IU/kg de poids corporel total, suivie d'une perfusion IV de 10 à 15 IU/kg/h.
 - Il est nécessaire de prévoir 2.500 IU d'anti-Xa pour le rinçage des tuyaux.

Mode d'administration

La daltéparine doit être administrée dans le côté artériel du dialyseur ou par voie intraveineuse.

2. Traitement curatif des accidents thromboemboliques: thrombose veineuse profonde

Posologie

Dans le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë, on peut administrer Fragmin une ou deux fois/jour, par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse continue, de préférence via une pompe à perfusion.

- Injection sous-cutanée, une fois par jour
On administrera une dose de 200 IU/kg en une seule injection sous-cutanée quotidienne. La dose injectée en une fois ne peut pas dépasser 18.000 IU.
- Injection sous-cutanée, deux fois par jour

On administrera deux fois par jour une dose de 100 IU/kg par voie sous-cutanée, à intervalles de 12 heures; ce schéma posologique peut être utilisé chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie.

La surveillance du traitement n'est habituellement pas nécessaire mais elle peut se faire au moyen d'un test de la fonction anti-Xa. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints 3-4 heures après l'injection sous-cutanée: c'est à ce moment que les échantillons destinés à la détermination biologique de l'activité anti-Xa doivent être prélevés. Les taux plasmatiques recommandés se situent entre 0,5 et 1 IU d'anti-Xa/ml. Si nécessaire, on adaptera la posologie initiale.

- Perfusion intraveineuse continue

La dose initiale recommandée est de 100 IU/kg. Cette dose est à administrer sur une période de 12 heures.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée ou perfusion intraveineuse continue, de préférence via une pompe à perfusion. Pour plus de détails, voir la section posologie.

3. Traitement et prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients cancéreux

Posologie

- Mois 1

Administrer Fragmin 200 IU/kg de poids corporel total en sous-cutané une fois par jour pendant les 30 premiers jours de traitement. La dose quotidienne totale ne dépassera pas 18.000 IU par jour.

- Mois 2 à 6

Fragmin sera administré une fois par jour en sous-cutané à une dose d'environ 150 IU/kg, à l'aide de seringues à dose unitaire en fonction du poids des patients, selon le tableau suivant:

Quantité de Fragmin à administrer en sous-cutané en fonction du poids du patient	
Poids corporel (kg)	Dose de Fragmin (IU)
≤56	7.500
57 à 68	10.000
69 à 82	12.500
83 à 98	15.000
≥99	18.000

- Réductions posologiques en cas de thrombocytopénie chimio-induite

Thrombocytopénie: en cas de thrombocytopénie chimio-induite avec numération plaquettaire <50.000/mm³, l'administration de Fragmin sera interrompue jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit repassée au-dessus de 50.000/mm³.

En cas de numération plaquettaire comprise entre 50.000 et 100.000/mm³, la dose de Fragmin devra être réduite de 17 à 33% de la dose initiale. Le tableau ci-dessous indique la réduction posologique nécessaire suivant le poids du patient. Une fois la numération plaquettaire remontée à ≥100.000/mm³, Fragmin sera réinstauré à la dose complète.

Réduction de la dose de Fragmin en cas de thrombocytopénie 50.000-100.000/mm ³			
Poids corporel (kg)	Dose prévue de Fragmin (IU)	Dose réduite de Fragmin (IU)	Réduction posologique moyenne (%)
≤56	7.500	5.000	33
57 à 68	10.000	7.500	25
69 à 82	12.500	10.000	20
83 à 98	15.000	12.500	17

≥99	18.000	15.000	17
-----	--------	--------	----

Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale significative, définie par un taux de créatinine de plus de trois fois la limite supérieure de la normale, la dose de Fragmin sera adaptée de manière à maintenir le taux thérapeutique d'anti-Xa à 1 IU/ml (fourchette de 0,5-1,5 IU/ml), tel que mesuré 4 à 6 heures après l'injection de Fragmin. Si le taux d'anti-Xa est inférieur ou supérieur à la fourchette thérapeutique, la dose de Fragmin sera respectivement augmentée ou diminuée d'une seringue préremplie, et la mesure du taux d'anti-Xa sera répétée après 3 à 4 nouvelles doses. Cette adaptation de la posologie sera répétée jusqu'à obtention du niveau thérapeutique d'anti-Xa.

Il est possible d'instaurer simultanément un traitement anticoagulant par voie orale au moyen d'antagonistes de la vitamine K. Le traitement par Fragmin sera poursuivi jusqu'à ce que les taux du complexe prothrombine (facteurs II, VII, IX et X) soient revenus à un niveau thérapeutique. Habituellement, un traitement combiné d'au moins 5 jours est requis.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Population pédiatrique

Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois et plus.

Il est recommandé d'utiliser des formulations qui ne contiennent pas d'alcool benzylique chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4). Des formulations sans alcool benzylique sont disponibles.

Une concentration à 2 500 UI/ml est recommandée pour garantir la précision de la dose pour la cohorte de patients les plus jeunes. Lorsqu'une dilution est nécessaire, elle doit être effectuée par un professionnel de la santé (voir rubrique 6.6). Pour les enfants âgés de moins de 3 ans, une présentation sans alcool benzylique doit être utilisée.

Traitement de la thromboembolie veineuse symptomatique chez les patients pédiatriques

La dose initiale recommandée en fonction de l'âge pédiatrique est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 - Doses initiales pour les patients pédiatriques présentant une TEV symptomatique	
Groupe d'âge	Dose initiale
De 1 mois à moins de 2 ans	150 UI/kg deux fois par jour
De 2 ans à moins de 8 ans	125 UI/kg deux fois par jour
De 8 ans à moins de 18 ans	100 UI/kg deux fois par jour

Tableau 2 – Tableau des dilutions pour les patients pédiatriques			
Âge	Concentration recommandée à administrer	Concentration telle qu'elle est fournie*	
		10.000 UI/ml**	25.000 UI/ml**
1 mois – 2 ans	2.500 UI/ml	V (actif) + 3V (diluant)	V (actif) + 9V (diluant)
2 ans – 8 ans	10.000 UI/ml	Aucune dilution requise	V (actif) + 1,5V (diluant)
8 ans - 17 ans	10.000 UI/ml	Aucune dilution requise	V (actif) + 1,5V (diluant)***

Le volume final à injecter doit être compris entre 0,15 ml et 1,0 ml. Si le volume est inférieur/supérieur à cette fourchette, préparer une solution (respectivement) moins/plus concentrée pour l'administration.

* Prélever un volume pratique (V) d'au moins 1,0 ml de la solution telle qu'elle est fournie, puis ajouter du diluant (le volume du diluant est exprimé comme un multiple de V) ; administrer le bon volume de la solution diluée. Pour les enfants de plus de 20 kg, la concentration de 12 500 UI/ml peut également être administrée directement, sans dilution.

** Les flacons multidoses de 10 000 UI/ml (flacon de 10 ml) et de 25 000 UI/ml (flacon de 4 ml) contiennent de l'alcool benzylique. Pour les enfants âgés de moins de 3 ans, une présentation sans alcool benzylique doit être utilisée.

*** Pour les enfants de plus de 50 kg, la solution de 25 000 UI/ml peut également être administrée directement, sans dilution.

Fragmin est compatible avec les solutions de perfusion de chlorure de sodium (9 mg/ml) ou de glucose (50 mg/ml) en flacons de verre et en récipients en plastique (voir rubrique 6.6).

Contrôle des taux d'anti-Xa chez l'enfant

Après l'instauration de Fragmin, mesurer le taux d'anti-Xa après les première, deuxième ou troisième doses. Les échantillons destinés à la détermination du taux d'anti-Xa doivent être prélevés 4 heures après l'administration.

Ajuster les doses par paliers de 25 UI/kg pour atteindre le taux d'anti-Xa cible compris entre 0,5 UI/ml et 1 UI/ml et le niveau d'anti-Xa mesuré après chaque adaptation. Individualiser la dose d'entretien en fonction de la dose qui permet d'atteindre le taux d'anti-Xa cible recueilli 4 heures après l'administration.

Surveiller régulièrement le taux d'anti-Xa jusqu'à ce qu'une dose d'entretien adéquate soit établie et poursuivre cette surveillance régulièrement afin de maintenir le taux d'anti-Xa cible. Chez les enfants les plus jeunes, il est recommandé de commencer la surveillance initiale du taux d'anti-Xa après la première dose et une surveillance plus fréquente peut être nécessaire par la suite pour orienter les ajustements de dose jusqu'à ce que les taux d'anti-Xa cibles soient atteints (voir rubriques 5.1 et 5.2).

En cas de fonction rénale physiologique faible et variable, telle qu'observée chez les nouveau-nés, une surveillance étroite des taux d'anti-Xa est justifiée.

Comme avec tous les anti-thrombotiques, il existe un risque de saignement systémique lors de l'administration de Fragmin. Une attention particulière doit être portée aux patients récemment opérés, lors d'un traitement par Fragmin à doses élevées. Après l'instauration du traitement, les patients doivent être soigneusement surveillés pour des complications hémorragiques. Ceci peut être fait au cours d'exams médicaux réguliers des patients, par une observation minutieuse du drain chirurgical et par des déterminations périodiques de l'hémoglobine et de l'activité anti-Xa.

La sécurité et l'efficacité de la daltéparine sodique pour la prophylaxie de la TEV chez l'enfant n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sur la prophylaxie de la TEV sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être formulée.

Mode d'administration

Population pédiatrique

Fragmin est administré par voie sous-cutanée, de préférence dans le tissu sous-cutané abdominal antérolatéralement ou postérolatéralement, ou dans la partie latérale de la cuisse selon un angle compris entre 45° et 90°.

Vous trouverez les instructions complètes pour l'administration de Fragmin à la rubrique 3 de cette notice.

4.3. Contre-indications

L'administration de Fragmin est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Hypersensibilité à la daltéparine sodique, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres héparines de faible poids moléculaire, à d'autres héparines ou aux substances d'origine porcine.
- Antécédents suspectés ou avérés de thrombocytopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II).
- Ulcère gastroduodénal aigu.
- Hémorragie cérébrale ou toute autre hémorragie active.
- Troubles graves de la coagulation.
- Endocardite septique aiguë ou subaiguë.
- Traumatismes et interventions chirurgicales au niveau du système nerveux central, des yeux ou des oreilles.

- Il est contre-indiqué d'effectuer une anesthésie péridurale, une rachianesthésie ou une rachicentèse lors d'un traitement à doses élevées de daltéparine (comme celles administrées dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde aiguë, d'une embolie pulmonaire et d'une maladie de l'artère coronaire instable) (voir rubrique 4.4.).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fragmin ne doit pas être administré par voie intramusculaire. En raison du risque d'hématome, il convient d'éviter toute injection intramusculaire d'autres préparations médicales lorsque la dose de daltéparine sodique administrée en 24 heures dépasse le seuil de 5.000 IU.

Risque d'hémorragie

La prudence est recommandée en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la fonction plaquettaire, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave, d'hypertension non contrôlée, de rétinopathie hypertensive ou diabétique et en cas d'hypersensibilité connue aux préparations à base d'héparine et/ou d'héparine de faible poids moléculaire. Il convient également de faire preuve de prudence en cas de traitement à doses élevées de daltéparine (comme celles administrées dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde aiguë, d'une embolie pulmonaire et d'une maladie de l'artère coronaire instable) chez les patients récemment opérés, ou en cas d'affections qui pourraient présenter un risque d'hémorragie accru.

Si un patient atteint de maladie coronarienne instable (angor instable et infarctus sans onde Q) est frappé par un infarctus du myocarde, un traitement thrombolytique peut être estimé nécessaire. Cela ne signifie pas que le traitement par daltéparine doit être interrompu, mais il augmente le risque d'hémorragie.

L'utilisation concomitante avec des médicaments affectant l'hémostase, tels que les agents thrombolytiques, d'autres anticoagulants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs plaquettaires ou le dextran, peut renforcer l'effet anticoagulant de la daltéparine et n'est pas recommandée. Une prudence appropriée doit être exercée dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.5).

Anesthésie péridurale ou rachianesthésie

En cas d'anesthésie neuraxiale (anesthésie péridurale ou rachianesthésie) ou de rachicentèse associée à l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire, les patients (dont les patients destinés à recevoir un traitement anticoagulant) présentent un risque accru de développer un hématome épidural ou rachidien pouvant conduire à des lésions neurologiques d'intensité variable, dont une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de voir apparaître ces effets peut être augmenté par l'utilisation postopératoire d'un cathéter péridural à demeure ou par l'utilisation simultanée de médicaments qui affectent l'hémostase comme par exemple les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs plaquettaires ou d'autres anticoagulants. Le risque paraît également accru en cas de ponction péridurale ou rachicentèse traumatique ou récurrente. Lors d'une administration d'anticoagulants dans le cadre d'une anesthésie péridurale/rachidienne, les patients doivent être fréquemment surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de troubles neurologiques.

Pour réduire le risque d'hémorragie lié à l'utilisation de Fragmin au cours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale, l'introduction ou le retrait du cathéter se fera de préférence lorsque l'effet anticoagulant de Fragmin est le plus faible. La mise en place ou le retrait du cathéter péridural ou rachidien aura lieu 10-12 heures après l'administration de la dernière dose de Fragmin pour la prophylaxie de thromboses, alors que l'intervalle sera au minimum de 24 heures chez les patients recevant des doses thérapeutiques de daltéparine plus élevées (telles les doses de 100 IU/kg-120 IU/kg toutes les 12 heures, ou de 200 IU/kg une fois par jour). Toute rachianesthésie, anesthésie péridurale ou rachicentèse est contre-indiquée en association avec un traitement curatif de la thrombose veineuse profonde (voir rubriques 4.2. et 4.3). Après retrait du cathéter, il convient d'attendre au moins 4 heures avant d'administrer la dose suivante de Fragmin.

Si un médecin décide, sur la base de l'état clinique, d'administrer un anticoagulant dans le cadre d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie, une vigilance extrême, ainsi qu'une surveillance régulière sont requises afin de déceler tout signe et symptôme de troubles neurologiques, tels que douleur dorsale, troubles sensoriels ou moteurs (insensibilité ou faiblesse dans les membres inférieurs) et dysfonctionnement intestinal ou vésical. Le personnel soignant sera spécialement formé afin de pouvoir détecter ces signes et symptômes. Les patients doivent être instruits d'avertir immédiatement un(e) infirmier/ère ou un médecin si un de ces signes ou symptômes apparaît.

Si l'on soupçonne des signes ou symptômes d'hématome épidural ou rachidien, le diagnostic et le traitement d'urgence peuvent impliquer une décompression de la moelle épinière.

Valves cardiaques prothétiques

Aucune étude pertinente n'a été menée afin d'évaluer l'utilisation sûre et efficace de Fragmin dans la prévention de thromboses valvulaires chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques. Les doses prophylactiques de Fragmin ne sont pas suffisantes pour prévenir les risques de thromboses valvulaires chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques. L'utilisation de Fragmin ne peut pas être recommandée à cette fin.

Thrombocytopénie

En raison du risque de thrombocytopénie, il est recommandé de faire une numération plaquettaire avant l'initiation du traitement par la daltéparine et de la suivre régulièrement au cours du traitement.

On fera preuve de prudence en présence d'une thrombocytopénie d'apparition rapide et d'une thrombocytopénie grave ($<100.000/\mu\text{l}$) associée à des résultats positifs ou inconnus lors de tests *in vitro* visant à mettre en évidence des anticorps plaquettaires en présence de daltéparine ou d'autres héparines de faible poids moléculaire et/ou d'héparines. Avant d'instaurer un traitement par Fragmin pour la thrombose veineuse profonde aiguë, le taux de thrombocytes devra être déterminé et régulièrement suivi.

En cas de thrombocytopénie, le traitement sera interrompu (voir rubrique 4.3). Ensuite, on instaurera un traitement au moyen d'une héparine fractionnée qui n'a pas provoqué d'agrégation avec les plaquettes du patient lors d'un test d'agrégation *in vitro*. Ensuite, on contrôlera la numération plaquettaire au moins deux fois par semaine, surtout au cours des trois premières semaines. Important: la thrombocytopénie de type II induite par l'héparine ne doit pas être confondue avec la thrombocytopénie postopératoire précoce.

Contrôle des taux d'anti-Xa

Le contrôle de l'effet anticoagulant de la daltéparine n'est en général pas nécessaire, mais il doit être envisagé chez des populations spécifiques de patients, tels que les enfants, les insuffisants rénaux, les patients très maigres ou présentant une obésité morbide, les femmes enceintes ou les patients présentant un risque accru d'hémorragie ou de rethrombose.

Le temps de céphaline activé (TCA) n'est que légèrement allongé par la daltéparine et ne doit pas être utilisé parce que ce test est relativement insensible à l'activité de la daltéparine. L'augmentation de la dose dans le but d'allonger le TCA peut donc donner lieu à un surdosage et à des hémorragies (voir rubrique 4.9). Pour surveiller ces effets en laboratoire, on recommande l'utilisation de méthodes fonctionnelles anti-Xa.

Hyperkaliémie, insuffisance rénale

L'héparine, y compris la daltéparine, peut inhiber la sécrétion surrénale d'aldostérone et conduire à une hyperkaliémie, en particulier chez les patients souffrant de diabète sucré, d'insuffisance rénale chronique, d'acidose métabolique préexistante, présentant un taux plasmatique de potassium élevé ou prenant des médicaments d'épargne potassique. Le risque d'hyperkaliémie s'accroît avec la durée du traitement, mais est généralement réversible. Il convient de mesurer le taux de potassium plasmatique des patients à risque avant d'entamer le traitement à l'héparine. Ces patients doivent faire l'objet d'un contrôle régulier en cours de traitement, tout particulièrement lorsque la durée de ce dernier dépasse environ 7 jours.

Les patients traités dans le cadre d'une hémodialyse aiguë peuvent être plus instables et leur indice thérapeutique est plus étroit. Chez ces patients, l'activité anti-Xa, doit être surveillée.

Lors d'un traitement à long terme d'une maladie coronarienne instable, comme par ex. avant une revascularisation, une réduction de la posologie doit être envisagée lors d'une fonction rénale réduite (créatininémie > 150 µmol/l).

Interchangeabilité avec d'autres anticoagulants

L'activité biologique des différentes héparines de faible poids moléculaire, de l'héparine non fractionnée ou des polysaccharides de synthèse, ne peut pas être exprimée par un test impliquant une simple comparaison de posologie entre différentes préparations. Les préparations spécifiques d'héparines de faible poids moléculaire ayant des caractéristiques différentes, il est nécessaire d'adapter la posologie. Il est donc important de respecter les instructions d'utilisation spécifiques à chaque produit.

Population pédiatrique

Les taux d'anti-Xa doivent être contrôlés lors de l'instauration du traitement et à la suite de toute adaptation de la posologie (voir rubrique 4.2).

Il n'y a pas de données chez les enfants atteints de thrombose des veines cérébrales et des sinus qui ont une infection du SNC. Le risque de saignement doit être soigneusement évalué avant et pendant le traitement par la daltéparine.

Population gériatrique

Les patients âgés (tout particulièrement les patients âgés de 80 ans et plus) peuvent courir un risque accru de saignements dans les limites posologiques du traitement. Un suivi clinique rapproché est recommandé dans ce cadre.

Excipients

Alcool benzylique

Les présentations Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 10 ml) et Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 4 ml) contiennent de l'alcool benzylique. Des formulations de Fragmin sans alcool benzylique sont disponibles (voir rubrique 6.1).

Le conservateur alcool benzylique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et au décès chez les patients pédiatriques, notamment les nouveau-nés («syndrome de suffocation»). Bien que les doses thérapeutiques normales de ce produit apportent habituellement des quantités d'alcool benzylique sensiblement inférieures à celles qui ont été associées au « syndrome de suffocation », la quantité minimum d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Les présentations contenant de l'alcool benzylique ne doivent être utilisées chez les prématurés et les nouveau-nés à terme que si cela s'avère nécessaire et s'il n'existe pas d'autres possibilités. Les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance sont plus susceptibles de développer une toxicité. Les formulations contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées pendant plus de 1 semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité.

Si l'utilisation d'une formulation de Fragmin contenant de l'alcool benzylique s'avère nécessaire, il est important de prendre en compte la charge métabolique quotidienne combinée de l'alcool benzylique de toutes origines, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Sodium

Fragmin 2.500 IU/0,2 ml, Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml, Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml, Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml, Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml, Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/1 ml, Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml, Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml et Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie et Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/1 ml contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ». Les patients suivant un régime à faible teneur en sodium et les parents dont les enfants sont traités par Fragmin peuvent être informés que ces formulations de médicaments sont essentiellement « sans sodium ».

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (ampoule ou flacon de 4 ml) contient 24,2 mg de sodium par ampoule ou flacon, ce qui équivaut à 1,21 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 10 ml) contient 113,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,68 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 4 ml) contient 113,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,68 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament peut être dilué davantage avec des solutions contenant du sodium (voir rubriques 4.2 et 6.6) et ceci doit être pris en compte par rapport au sodium total qui sera administré au patient par le biais d'autres sources.

Réactions allergiques

Le protecteur d'aiguille des seringues préremplies de Fragmin peut contenir du latex (caoutchouc naturel) qui peut provoquer des réactions allergiques graves chez des personnes présentant une hypersensibilité au latex (caoutchouc naturel).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments augmentant les effets de la daltéparine

L'association de médicaments agissant sur les fonctions hémostatiques, tels que d'autres anticoagulants, les agents antiplaquettaires, les thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, les antagonistes de la vitamine K et le Dextran peut renforcer l'effet anticoagulant de la daltéparine (voir rubrique 4.4).

Étant donné que des doses analgésiques/anti-inflammatoires d'AINS et d'acide acétylsalicylique réduisent la production de prostaglandines vasodilatatrices, et par conséquent la circulation sanguine rénale et la sécrétion rénale, une attention particulière doit être apportée lors de l'administration de daltéparine en combinaison d'AINS ou de doses élevées d'acide acétylsalicylique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Médicaments antagonistes des effets de la daltéparine

L'utilisation concomitante de la daltéparine et d'andexanet alfa peut réduire l'efficacité de la daltéparine. L'andexanet alfa, un facteur de coagulation Xa humain modifié recombinant utilisé pour inverser l'anticoagulation par l'apixaban ou le rivaroxaban, se lie à l'antithrombine III (ATIII) liée à l'héparine et peut réduire l'effet anticoagulant de la daltéparine.

Cependant, s'il n'y a pas de contre-indications spécifiques, les patients atteints de maladie coronarienne instable (angor instable et infarctus sans onde Q) doivent être traités avec des doses faibles d'acide acétylsalicylique.

Il a été démontré que l'héparine interagit avec les médicaments suivants: nitroglycérine par voie intraveineuse, pénicilline à des doses élevées, sulfinpyrazone, probénécide, acide étacrynique, agents

cytostatiques, quinine, antihistaminiques, digitaline et tétracyclines. Des interactions existent également avec le tabagisme et l'acide ascorbique. Toute interaction entre ces substances et la daltéparine ne peut dès lors être exclue.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La daltéparine ne traverse pas le placenta. L'étude d'un grand nombre de grossesses (plus de 1.000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif et aucune toxicité fœtale/néonatale. Fragmin peut être utilisé pendant la grossesse si cela est cliniquement nécessaire.

Plus de 2.000 cas ont fait l'objet d'une publication (études, séries de cas et rapports de cas) sur l'administration de daltéparine pendant la grossesse. Comparativement à l'héparine non fractionnée, une tendance plus faible aux saignements et un risque réduit de fracture ostéoporotique ont été rapportés. L'étude prospective la plus importante intitulée « *L'efficacité de la prophylaxie de la thrombose en tant qu'intervention pendant la grossesse* » (*"Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity"* (EThIG)) a inclus 810 femmes enceintes et a évalué un schéma spécifique à la grossesse pour la stratification des risques (risque faible, élevé ou très élevé de thromboembolie veineuse) avec des doses quotidiennes de daltéparine de 50 à 150 IU/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 UI/kg de poids corporel dans des cas isolés). Il n'y a toutefois qu'un nombre très limité d'études contrôlées, randomisées, disponibles sur l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucunes propriétés tératogènes ou fœtotoxiques de la daltéparine (voir rubrique 5.3).

Toute anesthésie péridurale pendant l'accouchement est absolument contre-indiquée chez les femmes traitées à doses élevées d'anticoagulants (voir rubrique 4.3). La prudence est recommandée en cas de traitement de patients présentant un risque d'hémorragie accru, dont les femmes en période périnatale (voir rubrique 4.4). Chez les femmes enceintes, au cours du dernier trimestre de grossesse, des demi-vies de 4 à 5 heures de daltéparine anti-Xa ont été mesurées.

Les présentations Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon 10 ml) et Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon 4 ml) contiennent de l'alcool benzylique utilisé comme conservateur. L'alcool benzylique pouvant traverser le placenta, il convient d'utiliser Fragmin sans conservateur pendant la grossesse (voir rubrique 4.4).

Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez des femmes enceintes porteuses de valves cardiaques prothétiques en cas d'administration de doses complètes d'héparine de faible poids moléculaire dans le cadre d'un traitement anticoagulant. Fragmin n'a fait l'objet d'aucune étude pertinente dans le cadre d'une utilisation chez les femmes enceintes porteuses de valves cardiaques prothétiques (voir rubrique 4.4).

Allaitement

De faibles quantités de daltéparine sodique sont excrétées dans le lait maternel. Jusqu'à présent, des études ont révélé des taux d'anti-facteur Xa de 2 à 8% des taux plasmatiques dans le lait maternel (15 femmes; du 3ème au 5ème jour d'allaitement, 2 à 3 heures après administration sous-cutanée de daltéparine). Un effet anticoagulant sur le nourrisson semble peu probable.

Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision sur la poursuite/interruption de l'allaitement ou la poursuite/interruption du traitement par Fragmin doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Fragmin pour la femme.

Les présentations Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 10 ml) et Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon de 4 ml) contiennent de l'alcool benzylique utilisé comme conservateur. Étant donné que l'alcool benzylique présent dans le sérum maternel est susceptible de passer dans le lait maternel et peut être absorbé oralement par un nourrisson allaité, il convient d'utiliser Fragmin sans conservateur pendant l'allaitement (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Les données cliniques actuellement disponibles ne révèlent pas d'incidence de la daltéparine sodique sur la fertilité. Aucune incidence sur la fertilité, la copulation ou le développement périnatal et postnatal n'a été observée lors des études expérimentales menées sur des animaux.

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

Fragmin n'a aucun effet sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Environ 3% des patients ayant suivi un traitement prophylactique ont fait état d'effets indésirables. Les effets indésirables rapportés et pouvant être associés à la daltéparine sodique sont repris dans le tableau suivant par classe de système d'organe et par groupe de fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare (< 10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effets indésirables</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie légère (type I), généralement réversible en cours de traitement
	Fréquence indéterminée*	Thrombocytopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II, avec ou sans complications thrombotiques associées)
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée*	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie**
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée*	Des saignements intracrâniens ont été rapportés, dont certains étaient mortels
Affections vasculaires	Fréquent	Hémorragie
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée*	Des saignements rétropéritonéaux ont été rapportés, dont certains étaient mortels
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation transitoire du taux de transaminases (ASAT, ALAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Nécrose cutanée, alopecie transitoire
	Fréquence indéterminée*	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Hématome sous-cutané au site d'injection Douleurs au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquence indéterminée*	Hématome rachidien ou péri-dural (voir rubriques 4.3 et 4.4)

(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**** L'héparine peut être à l'origine de cas d'hypoaldostéronisme et peut conduire à une augmentation du taux de potassium plasmatique. Il peut exister un risque d'hyperkaliémie significative sur le plan clinique, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et de diabète sucré (voir rubrique 4.4).**

Le risque de saignement dépend de la dose administrée. La plupart des saignements sont légers à modérés. Des cas de saignements importants ont toutefois été rapportés, dont certains cas mortels.

Un traitement prolongé à l'héparine a été associé à un risque accru d'ostéoporose. Bien que cette association n'a pas été observée avec la daltéparine, le risque accru d'ostéoporose ne peut pas être exclu.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont attendus être les mêmes que ceux observés chez l'adulte. La sécurité d'une administration à long terme de daltéparine n'a pas été établie.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

L'effet anticoagulant de la daltéparine sodique peut être inhibé par la protamine (1 mg). L'allongement du temps de coagulation induit par 100 unités anti-Xa de daltéparine est neutralisé par la protamine et l'activité anti-Xa est neutralisée à environ 25-50%. La protamine elle-même a un effet inhibiteur sur l'hémostase primaire et ne peut être utilisée qu'en cas d'urgence.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antithrombotique. Code ATC: B01AB04.

Mécanisme d'action

Fragmin est un médicament antithrombotique contenant de la daltéparine sodique. La daltéparine sodique est une héparine de faible poids moléculaire provenant de la muqueuse intestinale du porc; elle a un poids moléculaire moyen de 6.000 Daltons (fourchette de 5.600 – 6.400). L'effet antithrombotique de la daltéparine sodique est dû à sa propriété de renforcer l'inhibition du facteur Xa et de la thrombine par l'antithrombine (AT). La daltéparine sodique renforce de manière relativement plus marquée l'inhibition du facteur Xa qu'elle n'allonge le temps de céphaline activée (TCA).

Effets pharmacodynamiques

La daltéparine sodique a un effet plus limité sur l'activation et sur l'adhésion plaquettaire que l'héparine; elle a dès lors un effet restreint sur l'hémostase primaire. Néanmoins, on considère que certaines des propriétés antithrombotiques de la daltéparine sodique sont dues à son effet sur la paroi vasculaire ou sur le système fibrinolytique.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une large étude internationale randomisée, multicentrique, contrôlée, intitulée PROTECT (*PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial*), l'effet thromboprophylactique de 5.000

IU de daltéparine administrées une fois par jour a été comparé à celui de 5.000 IU d'héparine non fractionnée (HNF) administrées deux fois par jour à un groupe de 3746 patients gravement malades (76%) et de patients chirurgicaux admis en unité de soins intensifs (USI) pendant au moins 3 jours. L'effet principal était la thrombose veineuse profonde (TVP) de l'avant-jambe, déterminée par échographie de compression périodique. Environ 90% des patients ont nécessité une ventilation mécanique. Le traitement avec le médicament à l'étude était autorisé pendant la durée du séjour en USI jusqu'à un maximum de 90 jours. La durée moyenne du traitement dans les deux groupes était de 7 jours (intervalle interquartile, 4 à 12). Une évaluation en aveugle des événements thrombotiques et hémorragiques a été effectuée.

Il n'y avait pas de différence significative de TVP de l'avant-jambe entre les deux groupes (5,1% dans le groupe daltéparine et 5,8% dans le groupe HNF, HR 0,92; IC à 95%: 0,68-1,23; P = 0,57).

Une réduction du risque significative de 49% dans le critère secondaire de l'embolie pulmonaire a été observée avec la daltéparine (différence absolue de 1,0%; IC à 95%: 0,30-0,88; P = 0,01).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes dans les taux de saignements majeurs (HR 1,00; IC à 95%: 0,75-1,34; P = 0,98) ou de décès en hôpital (HR 0,92; IC à 95%: 0,80-1,05; P = 0,21).

Étude Parrot (A6301091) : étude en ouvert de phase IIb menée chez des adultes âgés de 18 à 85 ans en vue d'optimiser le traitement pour la prévention de la formation de caillots dans le système extracorporel pendant les procédures d'hémodialyse chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique.

Tableau 3 - Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Diagnostic	Posologie de la daltéparine, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude
Sujets présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant 3 ou 4 séances d'hémodialyse (d'une durée de 4 heures ou moins) par semaine, sans autre risque connu d'hémorragie.	Dose unique de 5.000 IU en bolus administrée dans le côté artériel du dialyseur au début de l'intervention. Cette dose pourrait être ajustée par incrémentation/décrémentation de 500 IU ou 1.000 IU, à la discrétion de l'investigateur. Les critères d'adaptation posologique étaient l'apparition d'une coagulation de grade 3 ou 4, d'un saignement mineur pendant l'hémodialyse ou entre les séances d'hémodialyse, d'un temps de compression prolongé de l'accès (> 10 minutes) ou d'autres événements cliniques. Durée de l'étude pour 20 séances d'hémodialyse maximum	152 sujets recrutés et traités Sexe : 106 hommes, 46 femmes

La proportion moyenne de séances d'hémodialyse réussies (définies comme des séances d'hémodialyse s'étant terminées comme prévu, sans qu'il soit nécessaire de les interrompre prématurément en raison de la formation d'un caillot dans le circuit d'hémodialyse) était de 99,9 % (2 774 des 2 776 séances d'hémodialyse évaluables ; 50 séances d'hémodialyse ont été exclues de l'analyse parce que l'effet de la daltéparine sodique n'a pas pu être évalué), avec un IC à 95 % de 99,7 % à 100,0 %. Aucune séance d'hémodialyse n'a été interrompue prématurément en raison d'un événement hémorragique de sécurité.

Pour les sujets ayant effectué au moins une séance d'hémodialyse, la dose de daltéparine a été ajustée pour 79 (52,3 %) sujets, et 72 (47,7 %) sujets ont reçu la dose fixe standard de 5.000 IU par séance d'hémodialyse à toutes les séances d'hémodialyse.

Il n'y avait aucune preuve de bioaccumulation des taux sériques d'anti-Xa. Pour 2 sujets seulement, la valeur avant la séance d'hémodialyse était supérieure au seuil de $< 0,4$ IU/mL à la 10^e séance d'hémodialyse, mais cela s'est résolu à la 20^e séance d'hémodialyse.

Population pédiatrique

Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique chez les patients pédiatriques

Un essai clinique en ouvert, multicentrique, de phase II a étudié 38 patients pédiatriques atteints de thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë et/ou d'embolie pulmonaire (EP) diagnostiquées objectivement. (24 garçons ; 14 filles) représentant 5 groupes de tranche d'âge, avec cancer (N = 26) et sans cancer (N = 12). Au total, 26 patients ont terminé l'étude et 12 l'ont interrompue prématurément (4 en raison d'événements indésirables, 3 patients ont retiré leur consentement et 5 pour d'autres raisons). Les patients ont été traités par daltéparine deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 3 mois, avec des doses initiales en fonction de l'âge et du poids et avec un palier d'adaptation de la posologie de 25 UI/kg. L'efficacité du traitement en termes de régression, de progression, de résolution ou de stagnation dans la TEV qualifiante a été évaluée par des modalités d'imagerie lors du dépistage et à la fin de l'étude (EOS).

À la fin de l'étude (N = 34), 21 (61,8 %) patients avaient obtenu la résolution de la TEV qualifiante ; 7 (20,6 %) patients ont présenté une régression, 2 (5,9 %) patients n'ont présenté aucun changement, aucun patient n'a présenté de progression et 4 (11,8 %) patients n'ont pas contribué aux données de cette analyse. En outre, 1 (2,9 %) patient a présenté une nouvelle TEV au cours de l'étude. Les doses médianes de daltéparine (UI/kg) nécessaires pour atteindre un taux d'anti-Xa thérapeutique (0,5 à 1,0 UI/ml) pendant la période d'adaptation de la posologie de 7 jours sont présentées dans le tableau 4. Les taux d'anti-Xa thérapeutiques (0,5 à 1,0 UI/ml) ont été atteints en 2,6 jours (moyenne). Les événements hémorragiques chez les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (N = 38) comprenaient 1 (2,6 %) événement hémorragique majeur ; 0 (0 %) événement hémorragique non majeur cliniquement pertinent ; 16 (42,1 %) événements hémorragiques mineurs ; et 14 (36,8 %) patients ne présentaient aucun événement hémorragique.

Tableau 4 - Doses d'entretien médianes de daltéparine (UI/kg) après adaptation de la posologie (par paliers de 25 IU/kg) associées à un taux d'anti-Xa thérapeutique (0,5 à 1,0 UI/ml) par tranche d'âge (N = 34)

Tranche d'âge	N	Dose médiane (UI/kg)
De 0 à moins de 8 semaines	0	S. O.
Supérieur ou égal à 8 semaines à moins de 2 ans	2	208
Supérieur ou égal à 2 ans à moins de 8 ans	8	128
Supérieur ou égal à 8 ans à moins de 12 ans	7	125
Supérieur ou égal à 12 ans à moins de 19 ans	17	117

Un essai clinique prospectif, multicentrique, randomisé et contrôlé a évalué la durée du traitement de la thrombose chez 18 enfants (de 0 à 21 ans) recevant un traitement anticoagulant par daltéparine deux fois par jour et a déterminé la dose de daltéparine par kilogramme nécessaire pour atteindre un taux d'anti-Xa de 0,5 à 1,0 UI/ml 4 à 6 heures après la dose, par groupe d'âge (spécifié au préalable comme nourrissons âgés de < 12 mois, enfants âgés de 1 à < 13 ans, et adolescents âgés de 13 à < 21 ans).

Les résultats de cette étude ont montré que les doses thérapeutiques médianes (intervalle) par groupe d'âge étaient les suivantes : nourrissons (N = 3), 180 UI/kg (146 – 181 UI/kg) ; enfants (N = 7), 125 UI/kg (101 – 175 UI/kg) ; et adolescents (N = 8), 100 UI/kg (91 – 163 UI/kg).

Une analyse rétrospective a examiné les résultats cliniques et biologiques de l'utilisation prophylactique et thérapeutique de la daltéparine chez les enfants (0 – 18 ans) dans un seul établissement (Mayo Clinic) pour le traitement de la TEV du 1^{er} décembre 2000 au 31 décembre 2011.

Les données relatives au traitement pour 166 patients au total ont été examinées, dont 116 patients ayant reçu des doses prophylactiques de daltéparine et 50 patients ayant reçu des doses thérapeutiques.

Les 50 patients ayant reçu des doses thérapeutiques, une ou deux fois par jour, comprenaient 13 patients âgés de moins de 1 an et 21 patients atteints de tumeurs malignes.

Les résultats ont montré que les patients de moins d'un an nécessitaient une posologie basée sur le poids significativement plus élevée pour atteindre des taux d'anti-Xa thérapeutiques par rapport aux enfants (1 – 10 ans) ou aux adolescents (> 10 – 18 ans) (unités de dose moyenne/kg/jour ; 396,6 contre 236,7 et 178,8 respectivement, $p < 0,0001$).

Sur les 50 enfants traités dans cette étude rétrospective, 17 étaient des nourrissons de moins de 2 ans (âge moyen 6 mois ; 10/17 de sexe masculin). La plupart des nourrissons (12/17) ont reçu deux fois par jour une dose initiale médiane de daltéparine de 151 UI/kg; (entre 85 à 174 UI/kg); 5 nourrissons n'ont reçu qu'une dose par jour, avec des doses similaires. Les 17 nourrissons ont été traités pendant 1 à 3 mois (médiane de 2 mois) et la résolution de la TEV s'est produite dans 82 % ; aucun n'a présenté de complications hémorragiques ou d'effet indésirable lié à la daltéparine.

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients pédiatriques

Une étude prospective (Nohe et al, 1999) a évalué l'efficacité, la sécurité et la relation entre la dose et l'activité anti-Xa plasmatique de la daltéparine dans la prophylaxie et le traitement des thromboses veineuses et artérielles chez 48 enfants (32 garçons, 16 filles ; de 31 semaines avant terme à 18 ans). Huit enfants présentant des facteurs de risque de thrombose (obésité, déficit en protéine C, carcinome) ont reçu de la daltéparine pour la prophylaxie d'immobilisation et deux pour la prophylaxie « à haut risque » après une chirurgie cardiaque (groupe I). Trente-six enfants ont reçu de la daltéparine à titre thérapeutique après des événements thromboemboliques artériels ou veineux (groupes II-IV). Dans le groupe thérapeutique, 8/36 enfants (22 %) ont été traités par la daltéparine pour la prophylaxie de la réocclusion après un traitement thrombolytique réussi (groupe II), 5/36 (14 %) après l'échec d'un traitement thrombolytique inférieur par rtPA ou urokinase (groupe III) et 23/36 (64 %) pour un traitement antithrombotique primaire en raison de contre-indications à la thrombolyse (groupe IV).

Dans cette étude, 10 patients ayant reçu de la daltéparine pour une thromboprophylaxie ont nécessité une dose d'entretien de 95 ± 52 UI/kg par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour pour atteindre un taux d'anti-Xa de 0,2 à 0,4 UI/ml sur une durée de 3 à 6 mois. Aucun événement thromboembolique n'est survenu chez les 10 patients recevant de la daltéparine pour une thromboprophylaxie..

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue chez des volontaires sains, mesurée comme l'activité anti-Xa, était de $87 \pm 6\%$. Une augmentation de la dose de 2.500 à 10.000 IU a entraîné une élévation globale de l'ASC d'anti-Xa qui était proportionnellement supérieure d'environ un tiers.

Distribution

Le volume de distribution pour l'activité anti-Xa de la daltéparine était de 40 à 60 ml/kg.

Biotransformation

Après administration de doses IV de 40 et 60 IU/kg, les demi-vies plasmatiques moyennes étaient respectivement de $2,1 \pm 0,3$ et de $2,3 \pm 0,4$ heures. Des demi-vies plasmatiques plus longues (de 3 à 5 heures) ont été observées avec les injections SC; ceci pourrait être dû à une absorption retardée.

Élimination

La daltéparine est principalement excrétée par les reins, cependant, l'activité biologique des fragments éliminés par voie rénale n'est pas vraiment marquée. Moins de 5% de l'activité anti-Xa est détectable dans l'urine. Les clairances plasmatiques moyennes de l'activité anti-Xa de la daltéparine chez des volontaires sains, après administration unique en bolus IV de 30 IU et 120 IU/kg d'anti-Xa, étaient respectivement de $24,6 \pm 5,4$ et de $15,6 \pm 2,4$ ml/h/kg. Les demi-vies plasmatiques moyennes correspondantes sont de $1,47 \pm 0,3$ et de $2,5 \pm 0,3$ heures.

Hémodialyse

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse, la demi-vie plasmatique moyenne de l'activité anti-Xa après une dose IV unique de 5.000 IU de daltéparine était de $5,7 \pm 2,0$ heures, soit nettement plus que les valeurs observées chez des volontaires sains. On peut donc s'attendre à une accumulation plus importante chez ces patients.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la daltéparine par voie sous-cutanée (SC) deux fois par jour, mesurée comme l'activité anti-facteur Xa, a été caractérisée chez 89 patients pédiatriques avec ou sans cancer dans le cadre de deux études cliniques et de 1 étude observationnelle. La pharmacocinétique (PK) de la daltéparine a été décrite par un modèle à 1 compartiment avec absorption et élimination linéaires et les paramètres PK sont présentés dans le tableau 5. Après correction en fonction du poids corporel, la clairance (CL/F) a diminué avec l'âge, tandis que le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_d/F) est resté similaire. La demi-vie d'élimination moyenne a augmenté avec l'âge.

Tableau 5 - Paramètres pharmacocinétiques de la daltéparine dans la population pédiatrique

Paramètre	De la naissance à < 8 semaines	De ≥ 8 semaines à < 2 ans	De ≥ 2 ans à < 8 ans	De ≥ 8 ans à < 12 ans	De ≥ 12 ans à < 19 ans
Nombre de patients (N)	6	13	14	11	45
Âge médian (intervalle) (ans)	0,06 (0,04 – 0,14)	0,5 (0,2 – 1,91)	4,47 (2,01 – 7,6)	9,62 (8,01 – 10,5)	15,9 (12,0 – 19,5)
CL/F moyenne (ET) dérivée (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
V_d/F moyen (ET) dérivé (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
$t_{1/2\beta}$ moyenne (ET) dérivée (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = clairance ; F = biodisponibilité absolue ; ET = écart type ; $t_{1/2\beta}$ = demi-vie d'élimination ; V_d = volume de distribution.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de la daltéparine sodique est significativement moindre que celle de l'héparine. Lors des études toxicologiques, les héorragies locales au point d'injection étaient la seule observation significative rapportée de façon constante après administration sous-cutanée de doses élevées. L'incidence et la gravité de ce phénomène étaient dose-dépendantes. Il n'y avait pas d'effet cumulatif sur les héorragies au point d'injection.

La réaction hémorragique se traduisait par des modifications dose-dépendantes de l'effet anticoagulant mesuré par le TCA et par l'activité anti-Xa.

L'effet ostéoporotique de la daltéparine sodique n'est pas supérieur à celui de l'héparine.

Les résultats n'ont mis en évidence aucune toxicité organique, quelle que soit la voie d'administration, la posologie ou la durée du traitement. Aucun effet mutagène n'a été observé. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été mis en évidence, pas plus qu'un quelconque effet sur la fécondité ou sur le développement péri- ou postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml - Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml - Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml - Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml - Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables, azote.

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml - Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (flacons contenant 4 ml) - Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (ampoules contenant 4 ml) - Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml - Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (ampoules contenant 1 ml) - Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (seringues contenant 1 ml): chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon contenant 10 ml) - Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon contenant 4 ml): alcool benzylique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

L'alcool benzylique est ajouté comme conservateur aux présentations multidoses en flacons de 10 ml (10.000 IU/ml) et 4 ml (25.000 IU/ml).

Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon contenant 10 ml) - Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon contenant 4 ml): 2 ans.

Fragmin 7.500 UI/0,75 ml et 10 .000 UI/ml seringues préremplies, Fragmin 10.000 UI/1 ml ampoule, Fragmin 10.000 UI/ml (flacon de 10 ml) et Fragmin 25.000 UI/ml (flacon de 4 ml) dilué avec du chlorure de sodium (9 mg/ml) ou de glucose (50 mg/ml) jusqu'à une concentration de 2.500 UI/ml : la stabilité chimique et physique ont été démontrée pendant 24 heures (formulations sans alcool benzylique) à 20 °C et 48 heures (formulations contenant de l'alcool benzylique) à 25 °C lorsqu'il est conservé dans une seringue en polypropylène ou un flacon en verre.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture et de dilution n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°-25°C).

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon contenant 10 ml) - Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (flacon contenant 4 ml): la solution doit être utilisée dans les 14 jours qui suivent la première ouverture du flacon.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies (munies ou non d'un Needle-Trap)

La solution injectable est fournie dans une seringue préremplie à dose unique (verre de type I) munie d'un protecteur d'aiguille (caoutchouc), d'un bouchon-piston (caoutchouc chlorobutyle), d'une tige de

piston (polypropylène ou polystyrène) et munie ou non d'un Needle-Trap comme dispositif de sécurité. Le protecteur d'aiguille peut contenir du latex (voir rubrique 4.4).

- Fragmin 2.500 IU/0,2 ml: 10 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,2 ml.
- Fragmin 5.000 IU/0,2 ml: 10 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,2 ml.
- Fragmin 7.500 IU/0,3 ml: 10 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,3 ml.
- Fragmin 10.000 IU/0,4 ml: 2 ou 5 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,4 ml.
- Fragmin 12.500 IU/0,5 ml: 2 ou 5 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,5 ml.
- Fragmin 15.000 IU/0,6 ml: 2 ou 5 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,6 ml.
- Fragmin 18.000 IU/0,72 ml: 2 ou 5 seringues préremplies (avec ou sans Needle-Trap), contenant 0,72 ml.

Seringues graduées préremplies

- Fragmin 7.500 IU/0,75 ml: 10 seringues graduées préremplies contenant 0,75 ml.
- Fragmin 10.000 IU/ml: 10 seringues graduées préremplies contenant 1 ml.

Flacons

- Fragmin 2.500 IU/ml: 10 flacons contenant 4 ml (= 10.000 IU/4 ml).
- Fragmin 10.000 IU/ml: 1 flacon contenant 10 ml (= 100.000 IU/10 ml).
- Fragmin 25.000 IU/ml: 1 flacon contenant 4 ml (= 100.000 IU/4 ml).

Ampoules

- Fragmin 2.500 IU/ml: 10 ampoules contenant 4 ml (= 10.000 IU/4 ml).
- Fragmin 10.000 IU/ml: 10 ampoules contenant 1 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Lorsqu'une dilution à la concentration de 2 500 UI/ml est requise, Fragmin peut être dilué avec les solutions pour perfusion de chlorure de sodium (9 mg/ml) ou de glucose (50 mg/ml) en flacons de verre et récipients en plastique. Voir le tableau sur les dilutions à la rubrique 4.2.

Une fois dilué, il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.

Vous trouverez les instructions complètes pour l'administration de Fragmin à la rubrique 3 de cette notice.

Utilisation des flacons, des ampoules et des seringues préremplies

Pas d'exigences particulières.

Utilisation selon le protocole standard.

Utilisation de la seringue préremplie munie du dispositif Needle-Trap

Administration selon le protocole standard.

Après l'administration

Le Needle-Trap consiste en un "piégeur" d'aiguille en plastique qui est solidement fixé à l'étiquette de la seringue. Ensemble, ces deux éléments composent le dispositif Needle-Trap. Le Needle-Trap est conçu pour aider spécifiquement à prévenir les piqures d'aiguille accidentelles après l'administration correcte de médicaments injectables.

L'utilisateur doit effectuer certaines actions spécifiques pour "activer" le Needle-Trap; elles rendront l'aiguille inoffensive après l'administration de l'injection.

Le Needle-Trap est fixé au corps de la seringue et la partie en plastique (piégeur) se prolonge vers l'extrémité du capuchon de l'aiguille parallèlement à l'aiguille/au capuchon de l'aiguille.

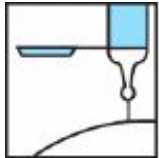
L'utilisateur saisit l'extrémité du piégeur d'aiguille en plastique et l'écarte du protecteur d'aiguille.



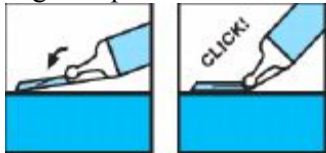
Retirer le protecteur d'aiguille de la seringue.



Administrer l'injection normalement.



Retirer l'aiguille du patient. Activer le Needle-Trap en plaçant le piégeur en plastique contre une surface rigide et stable et en faisant pivoter d'une main le corps de la seringue vers le haut contre l'aiguille, forçant l'aiguille à entrer dans le piégeur où elle se bloque (un 'clic' audible se fait entendre lorsque l'aiguille est bloquée dans le piégeur). Plier l'aiguille jusqu'à ce que la seringue forme un angle de plus de 45° avec la surface plane afin de la rendre définitivement inutilisable.



Éliminer correctement la seringue.



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml: BE153517

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, flacons contenant 4 ml: BE153501

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, ampoules contenant 4 ml: BE209361
Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: BE153492
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml: BE189436
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml: BE172627
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, seringues contenant 1 ml: BE153447
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, ampoules contenant 1 ml: BE209377
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, flacon contenant 10 ml: BE192245
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml: BE196271
Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml: BE196655
Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml: BE196664
Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: BE196673
Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: BE175926

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Dates de premières autorisations:

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 18 décembre 1990
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, flacons contenant 4 ml: 18 décembre 1990
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, ampoules contenant 4 ml: 07 février 2000
Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 18 décembre 1990
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml: 02 février 1998
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml: 08 janvier 1996
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, seringues contenant 1 ml: 18 décembre 1990
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, ampoules contenant 1 ml: 07 février 2000
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, flacon contenant 10 ml: 18 mai 1998
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml: 13 octobre 1998
Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml: 13 octobre 1998
Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml: 13 octobre 1998
Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: 13 octobre 1998
Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: 27 juin 1996

Date de dernier renouvellement: 06 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025

Date d'approbation : 10/2025

BEL 25J02