

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FRAXODI 11.400 UI (Anti-Xa)/0,6 ml, solution injectable  
FRAXODI 15.200 UI (Anti-Xa)/0,8 ml, solution injectable  
FRAXODI 19.000 UI (Anti-Xa)/1 ml, solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition pour 1 ml de solution injectable :

Nadroparine calcique 19.000 U.I. Anti-Xa Ph. Eur. (50.000 U. Anti-Xa I.C.) (I.C.= Institut Choay).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour voie sous-cutanée.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses profondes constituées, pouvant être accompagnées d'embolie pulmonaire asymptomatique ou symptomatique non sévère.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

- La nadroparine doit être injectée par voie sous-cutanée.
- Ne pas administrer par voie intramusculaire.
- Fréquence d'administration : **1 INJECTION PAR JOUR.**

### REMARQUES IMPORTANTES

Les diverses héparines de bas poids moléculaire (low molecular weight heparines) ont des caractéristiques différentes. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

Les 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).

**Dose administrée pour les adultes** : la dose par injection est de 171 U.I./kg.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont de 0,1 ml/10 kg une fois par jour, comme indiquées dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel	Volume de FRAXODI par injection (une injection par jour)
40 - 49 kg	0,4 ml
50 - 59 kg	0,5 ml
60 - 69 kg	0,6 ml
70 - 79 kg	0,7 ml
80 - 89 kg	0,8 ml
90 - 99 kg	0,9 ml
≥ 100 kg	1,0 ml

Afin d'adapter la posologie au poids des patients, ajuster, si nécessaire, le volume à administrer : amener le piston à la graduation désirée en tenant la seringue verticalement.

L'attention est attirée sur l'absence d'évaluation de l'adaptation posologique d'HBPM en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids > à 100 kg ou < à 40 kg et chez lesquels peuvent apparaître une inefficacité des HBPM ou des manifestations hémorragiques. Une surveillance clinique particulière s'impose chez de tels patients.

### ***Durée de traitement***

L'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire ne doit pas excéder 10 jours, délai inclus d'équilibration par l'antivitamine K (voir rubrique 4.4 surveillance plaquettaire). Le traitement anticoagulant oral est donc, sauf contre-indication, commencé le plus tôt possible.

### ***Population pédiatrique***

La nadroparine n'est pas recommandée chez la population pédiatrique car il y a trop peu de données de sécurité et d'efficacité pour pouvoir définir une posologie pour les patients âgés de moins de 18 ans.

### ***Personnes âgées***

Un ajustement des doses n'est pas nécessaire pour les personnes âgées, sauf si la fonction rénale des patients est altérée. Il est recommandé de vérifier la fonction rénale avant d'initier un traitement (voir paragraphe 'Insuffisance rénale' dans les rubriques 4.2 et 5.2).

### ***Insuffisance rénale sévère***

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

### ***Insuffisance hépatique***

Aucune étude n'a été effectuée sur des patients souffrant d'insuffisance hépatique.

### 4.3 Contre-indications

La nadroparine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- 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 FRAXODI (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).
- 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 électorale est contre-indiquée quand une HBPM est donnée comme traitement curatif.

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

FRAXODI est réservé au traitement curatif des thromboses veineuses profondes et s'administre en une seule injection quotidienne. Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être rapidement confirmée par des examens adaptés.

#### 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 nadroparine. La mesure de l'activité anti-Xa peut être effectuée (méthode amidolytique de préférence) afin d'apprécier la sensibilité individuelle des patients, en particulier en cas d'insuffisance rénale, chez le sujet âgé, et a fortiori devant un tableau hémorragique. Le prélèvement doit alors être fait au 2<sup>ème</sup> jour de traitement entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure après l'injection; une valeur de l'activité anti-Xa supérieure à 1,8 U.I. anti-Xa/ml peut traduire un surdosage et conduire à une diminution de posologie.

#### Thrombocytopénie

Des rares cas parfois graves, de thrombocytopénies induites par l'héparine ont été rapportées; elles peuvent être associées (ou non) à des thromboses artérielles et/ou veineuses et imposent l'arrêt du traitement. Ces cas de thrombocytopénie thrombosantes doivent être recherchés devant :

- toute thrombocytopénie,
- une diminution significative du taux plaquettaire (30 à 50 % par rapport à la valeur de base),
- une aggravation d'une thrombose sous traitement,
- une nouvelle thrombose en cours de traitement,
- une 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>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour de traitement, mais peuvent

survenir beaucoup plus précocement lorsqu'existent des antécédents de thrombopénie sous 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 récurrences 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, en cas de diagnostic de thrombocytopénie induite par l'héparine.

**L'administration de 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 choroïdée,
- en période post-opératoire après chirurgie du cerveau, de la moelle épinière, ou de l'œil.

### **Patients âgés et cas particuliers**

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

### **Insuffisance rénale**

Il est connu que le FRAXODI soit principalement excrétée par le rein, ce qui résulte en une exposition accrue au FRAXODI 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/épidurale ou ponction spinale 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 d'hématomes rachidiens/épiduraux est augmenté lorsque l'on utilise des cathéters épiduraux à demeure ou que l'on administre en même temps d'autres médicaments qui peuvent affecter l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiagrégants plaquettaires et autres anticoagulants (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.

Dans le cas de patients devant subir une ponction lombaire, une anesthésie rachidienne ou épidurale, un délai de minimum 12 heures doit être observé entre l'injection de nadroparine à une dose prophylactique ou de 24 heures entre l'injection de nadroparine à une dose curative et l'introduction ou le retrait du cathéter rachidien/épidural ou de l'aiguille en tenant compte des caractéristiques du produit et du profil du patient. Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, des intervalles plus longs peuvent être pris en considération. Les doses suivantes ne devraient pas être administrées avant au moins une période de quatre heures. La ré-administration de la nadroparine doit être différée jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.

Les patients doivent être surveillés fréquemment pour vérifier les signes et symptômes d'atteinte neurologique tels que douleurs dorsales, déficits moteurs et sensoriels (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs), dysfonctionnement de l'intestin et / ou de la vessie. Si une atteinte neurologique est détectée, un traitement d'urgence sera nécessaire. Le personnel infirmier doit être formé pour détecter ces signes et symptômes. Les patients doivent être invités à informer immédiatement leur médecin s'ils éprouvent l'un de ces signes ou symptômes.

En cas de suspicion d'hématome rachidien, le diagnostic et le traitement d'urgence incluant la décompression de la moelle épinière doivent être initiés.

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 par de l'administration d'héparine.

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

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 des événements thromboemboliques veineux 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).

#### **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**

Nadroparine doit être administré avec précaution aux patients recevant des anticoagulants oraux (potentialisation de l'action anticoagulante), des corticoïdes (gluco-) (voie générale) et du Dextran 40 (voie parentérale). Lors du relais par les anticoagulants oraux chez des patients recevant un traitement curatif par la nadroparine, le traitement par la nadroparine doit être poursuivi jusqu'à la stabilisation de l'INR (International Normalisation Ratio) au niveau requis. La surveillance clinique sera particulièrement attentive.

L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (ou d'autres salicylates), d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et d'antiagrégants plaquettaires est déconseillée car ils peuvent augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q, la nadroparine a été administré en combinaison avec jusqu'à 325 mg d'aspirine par jour (voir la section 4.2 et 4.4).

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

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

##### Fertilité

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

##### Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'action tératogène ou fœtotoxique. Toutefois, il n'y a que peu de données cliniques concernant le passage transplacentaire de la nadroparine chez la femme enceinte. Pour cette raison, l'utilisation de la nadroparine pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur les risques éventuels.

##### Allaitement

Il existe peu d'information sur l'excrétion de la nadroparine dans le lait maternel, aussi l'utilisation de la nadroparine n'est pas recommandée durant l'allaitement maternel.

#### **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).

### ***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 (voir rubrique 4.4), thrombocytose

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).

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

### ***Affections du système immunitaire***

Très rare : réactions d'hypersensibilité incluant l'angioedème et des réactions cutanées, réactions anaphylactoïdes.

### ***Affections du système nerveux***

Fréquence indéterminée : céphalée, migraine.

### ***Troubles du métabolisme et de la nutrition***

Très rare : quelques cas d'hyperkaliémie 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. 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.

Fréquent : réaction au site d'injection

Rare : calcinose au site d'injection.

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. de nadroparine c'est-à-dire que 1,2 ml (12 mg) de protamine (1.250 U.A.H.) neutralise environ 0,1 ml de FRAXODI soit 1.900 U.I. Anti-Xa Ph. Eur. de nadroparine. Pour calculer la quantité de protamine à injecter, on doit tenir compte du temps écoulé depuis l'injection d'héparine. Une réduction de la dose de protamine peut être envisagée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: anticoagulants, code ATC : B01AB06.

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 nadroparine est un médicament antithrombotique. Aux 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 ont été étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

### ***Biodisponibilité***

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption de la nadroparine est rapide et proche de 100 %; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure.

### ***Distribution***

La demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Cette demi-vie est de l'ordre de 8 à 10 heures pour la nadroparine. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

### ***Elimination***

L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

## **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 augmentés 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 (cf. rubriques 4.2 et 4.4).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide chlorhydrique ou hydroxyde de calcium pour ajuster le pH.  
Eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Ne pas mettre au réfrigérateur car l'injection de produit froid peut faire mal.  
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**

Emballages de 2, de 6 et de 10 seringues pré-remplies de 0,6 ml - 0,8 ml et 1 ml.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

L'injection sous-cutanée de la nadroparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

Les seringues pré-remplies sont prêtes à l'emploi et ne doivent pas être purgées avant l'injection.

L'injection proprement dite consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement et non tangentielllement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Après injection, mettre en place le système de sécurité de la seringue de **FRAXODI**. Tenir d'une main la seringue par le manchon et tirer fermement sur la bague pour déverrouiller le manchon et l'amener jusqu'au clic de verrouillage. L'aiguille souillée est ainsi entièrement protégée.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### BE :

11.400 UI (Anti-Xa)/0,6 ml : BE217691  
15.200 UI (Anti-Xa)/0,8 ml : BE217707  
19.000 UI/ (Anti-Xa)/1 ml : BE217716

### LU :

11.400 UI (Anti-Xa)/0,6 ml : 2013080255  
- 0300591 : 1\*6 AMP.SER. 0,6 ML  
- 0300637 : 1\*10 AMP.SER. 0,6 ML  
- 0459031 : 1\*2 AMP.SER. 0,6 ML  
  
15.200 UI (Anti-Xa)/0,8 ml : 2013080254  
- 0300606 : 1\*6 AMP.SER. 0,8 ML  
- 0300641 : 1\*10 AMP.SER. 0,8 ML  
- 0459044 : 1\*2 AMP.SER. 0,8 ML  
  
19.000 UI/ (Anti-Xa)/1 ml : 2007019188  
- 0300623 : 1\*6 AMP.SER. 1 ML  
- 0300654 : 1\*10 AMP.SER. 1 ML  
- 0459058 : 1\*2 AMP.SER. 1 ML

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

Date de première autorisation : 04/10/2000  
Date de dernier renouvellement : 01/07/2010

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

04/2023  
Date d'approbation : 07/2023