

# MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

## FRAXIPARINE *Nadroparine calcique* Solution injectable en seringue pré-remplie

### **COMPOSITION :**

Nadroparine calcique (DCI).....	p/ml
Solution d'acide chlorhydrique	9 500 UI Anti-Xa
ou soluté d'hydroxyde de calcium officinal ..... q.s.	pH = 5 à 7,5.
Eau pour préparations injectables..... q.s	

Chacune des présentations correspond aux doses unitaires suivantes :

- 0,2 ml : 1900 UI AXa
- 0,3 ml : 2850 UI AXa
- 0,4 ml : 3800 UI AXa
- 0,6 ml : 5700 UI AXa
- 0,8 ml : 7600 UI AXa
- 1 ml : 9500 UI AXa

### **FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S) :**

Solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité :  
Manchon plastique transparent

### **DONNÉES CLINIQUES :**

#### **Indications thérapeutiques :**

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Ses indications sont les suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ;
- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée  $\leq$  4 heures) ;
- traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées ;
- traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.

## **Posologie et mode d'administration :**

VOIE SOUS-CUTANEE (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml de FRAXIPARINE correspond environ à 9 500 UI anti-Xa de nadroparine.

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

Ne pas purger la bulle d'air

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.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, 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.

### - Recommandation générale

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (cf. Mises en garde et précautions d'emploi).

## • **Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie :**

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (cf. Précautions d'emploi).

### ***Fréquence d'administration :***

1 injection par jour.

### ***Dose administrée :***

Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

### - Situation à risque thrombogène modéré

Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2850 UI anti-Xa (0,3 ml).

Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

### - Situation à risque thrombogène élevé

#### • Chirurgie de la hanche et du genou :

La posologie de la nadroparine est adaptée au poids du patient, à raison d'une injection quotidienne de :

• 38 UI anti-Xa/kg

en pré-opératoire, soit 12 heures avant l'intervention,

en post-opératoire, dès la 12<sup>e</sup> heure après la fin de l'intervention,  
puis quotidiennement jusqu'au 3<sup>e</sup> jour post-opératoire inclus.

57 UI anti-Xa/kg à partir du 4<sup>e</sup> jour post-opératoire.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont les suivantes :

Poids corporel (kg)	Volume de FRAXIPARINE Par injection et par jour <i>En préopératoire et Jusqu'au 3<sup>e</sup> jour</i>	Volume de FRAXIPARINE Par injection et par jour <i>A partir du 4<sup>e</sup> jour</i>
<51	0,2 ml	0,3 ml
51-70	0,3 ml	0,4 ml
>70	0,4 ml	0,6 ml

- Autres situations :

Lorsque le risque thrombo-embolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thrombo-embolique) paraît majoré, une posologie de nadroparine de 2850 UI (0,3 ml) semble suffisante.

**Durée du traitement :**

Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :

- en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf. Précautions d'emploi : surveillance plaquettaire) ;
- si le risque thromboembolique veineux persiste au delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.

Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Coût pour 1 seringue 0,3 ml : 3,98 € à 4,17 €

Coût pour 1 seringue 0,6 ml : 7,50 € à 8,04 €

- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse :**

INJECTION PAR VOIE INTRAVASCULAIRE (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 65 UI/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison, de l'importante variabilité intra et interindividuelle.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont les suivantes :

Poids corporel	Volume de FRAXIPARINE par séance
< 51 kg	0,3 ml
51-70 kg	0,4 ml
> 70 kg	0,6 ml

La dose sera, si nécessaire, ajustée au cas particulier de chaque patient et aux conditions techniques de dialyse. Chez le sujet à risque hémorragique, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose réduite de moitié.

- **Traitement curatif des Thromboses veineuses profondes (TVP) :**

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

*Fréquence d'administration :*

2 injections par jour espacées de 12 heures.

*Dose administrée :*

La dose par injection est de 85 UI anti-Xa/kg.

La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

A titre indicatif, les posologies à administrer en fonction du poids des patients sont de 0,1 ml/10 kg toutes les 12 heures, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel	Volume de FRAXIPARINE par injection
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

Ajuster le volume à administrer en amenant le piston à la graduation désirée en tenant la seringue verticalement.

*Durée de traitement des TVP :*

Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration (cf. Précautions d'emploi: surveillance plaquettaire). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

- **Traitement curatif de l'angor instable/IDM sans onde Q :**

La nadroparine est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 86 UI Anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg).

La dose initiale doit être administrée sous la forme d'un bolus IV et d'une injection SC de 86 UI anti-Xa/kg.

La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique, avec une posologie ajustée au poids corporel comme indiqué ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Volume de FRAXIPARINE par injection	
	Bolus IV initial	Injections SC (toutes les 12 heures)
< 50	0,4 ml	0,4 ml
50-59	0,5 ml	0,5 ml
60-69	0,6 ml	0,6 ml
70-79	0,7 ml	0,7 ml
80-89	0,8 ml	0,8 ml
90-99	0,9 ml	0,9 ml
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml

Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de nadroparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par nadroparine et de prendre en charge ce patient de façon habituelle.

Coût pour 1 seringue 0,6 ml : 7,50 € à 8,04 €  
 Coût pour 1 seringue 0,8 ml : 8,92 € à 10,13 €  
 Coût pour 1 seringue 1 ml : 10,13 €

**Contre-indications :**

Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la nadroparine ;
- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf. Précautions d'emploi) ;
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine (cf. Précautions d'emploi) ;
- lésion organique susceptible de saigner.

A dose curative, ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- hémorragie intracérébrale ;
- en l'absence de données, insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft), en dehors de l'indication au cours de l'hémodialyse. Dans l'insuffisance rénale sévère, utiliser l'héparine non fractionnée. Pour le calcul de la formule de Cockcroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient (cf. Précautions d'emploi).
- de plus, une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

A dose curative, ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :

- accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral ;
- endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes) ;
- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min).

De plus, ce médicament à doses curatives est GENELEMENT DECONSEILLE, chez tous les sujets quel que soit l'âge, en association avec (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

1. **+l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires,**
2. **+les AINS** (*voie générale*),
3. **+le dextran 40** (*voie parentérale*).

A dose préventive, ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :

- insuffisance rénale sévère, (clairance de créatinine de l'ordre de 30 ml/min, selon l'estimation de la formule de Cockroft, cf. Précautions d'emploi),
- dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

De plus ce médicament à doses préventives est GENELEMENT DECONSEILLE, **chez le sujet âgé de plus de 65 ans**, en association avec (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :

1. **+ l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires,**
2. **+ les AINS** (*voie générale*),
3. **+ le dextran 40** (*voie parentérale*).

### **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :**

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

### **Mises en garde**

- **Risque hémorragique**

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de poids inférieur à 40 Kg,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs).
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut-être utile dans certains cas (cf. Précautions d'emploi/Surveillance biologique).

- **Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)**

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :

- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique,

il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf. Précautions d'emploi).

- Utilisation chez l'enfant

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

### **Précautions d'emploi :**

- Fonction rénale

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient :

Chez l'homme,  $Clcr = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / (0,814 \times \text{créatininémie})$  avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$ .

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8.

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (cf. Contre-indications).

- Surveillance biologique

#### **Surveillance plaquettaire :**

##### *Thrombopénie induite par héparine (ou TIH)*

Il existe un risque de thrombopénie grave, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique, dite de type II (voir aussi Effets indésirables).

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.

Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes  $< 100.000/\text{mm}^3$  et/ou une chute relative des plaquettes de 30% à 50 % sur 2 numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5ème et le 21ème jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10ème jour).

Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récurrence, en cas de réintroduction de l'héparine, pourrait persister plusieurs années, voire indéfiniment (cf. Contre-indications).

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.

Toute baisse significative (30 à 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :

1)- un contrôle immédiat de la numération ;

2)- la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.

Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans

le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.

3)- la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoiïde sodique ou hirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.

Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

#### **Relais de l'héparine par les AVK :**

Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.

En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

#### **Contrôle de l'activité anti-Xa :**

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indicatives curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 ml/min à 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf. Contre-indications) ;
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexplicée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est le cas échéant recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est à dire :

- environ 4 heures après la 3<sup>ème</sup> administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour,
- environ 4 heures après la 2<sup>ème</sup> administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée ( $\pm$  écart-type) à la 4<sup>e</sup> heure pour la nadroparine délivrée :

- à la dose de **83 UI/kg** par injection, en 2 injections par 24 h, a été de **1,01  $\pm$ 0,18 UI**.
- à la dose de **166 UI/kg** en 1 injection par 24 h a été de **1,34  $\pm$ 0,15 UI**.

Cette valeur moyenne a été observée au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

**Temps de céphaline avec activateur (TCA) :**

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

- Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM.
  - Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.  
Le risque d'hématome intra-rachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter, qu'avec la rachianesthésie.  
Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux.
  - Si un traitement pré-opératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale rachidienne a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection pré-opératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 h entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intra-rachidien.  
Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.  
Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).
- Situations à risque  
La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
  - insuffisance hépatique,
  - antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
  - maladies vasculaires de la choroïdée,
  - en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière ou des yeux,
  - la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.
  - l'héparine peut freiner la sécrétion d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie. Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée et chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante ou traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les IEC et les AINS).  
Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée du traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé, une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque.

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.  
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.  
Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

**1. Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses curatives d'HBPM, et chez le sujet âgé (> 65 ans) quelle que soit la dose d'HBPM.**

*Associations déconseillées :*

- + **Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires** (et, par extrapolation, autres salicylés)  
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).  
Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).  
Dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans onde Q, la nadroparine doit être associée à l'aspirine à des doses ne dépassant pas 325 mg par jour (cf. Posologie et mode d'administration).
- + **A.I.N.S** (voie générale)  
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).  
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- + **Dextran 40** (voie parentérale)  
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

*Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :*

- + **Anticoagulants oraux :**  
Potentialisation de l'action anticoagulante.  
Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

*Associations à prendre en compte :*

- + **Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS) : abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban.**  
Augmentation du risque hémorragique.

**2. Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses préventives d'HBPM**

*Associations à prendre en compte :*

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires (abciximab, AINS, acide acétylsalicylique quelle que soit la dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

**Grossesse et allaitement :**

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la nadroparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

### Traitement préventif au 1<sup>er</sup> trimestre et traitement curatif :

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la nadroparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la nadroparine à dose préventive pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.

### Traitement préventif au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres :

En clinique, l'utilisation de la nadroparine au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions.

En conséquence, l'utilisation de nadroparine à dose préventive au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

### Allaitement :

La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, le traitement par nadroparine n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

### Effets indésirables :

- Manifestations hémorragiques: elles surviennent essentiellement en présence :
  - *de facteurs de risque associés* : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf. Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), âge, insuffisance rénale, faible poids.
  - *de non respect des modalités thérapeutiques*, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf. Mises en garde/risque hémorragique).  
De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.  
Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (cf. Précautions d'emploi).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de deux types :
  - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ( $> 100\ 000/\text{mm}^3$ ), précoces (avant le 5<sup>ème</sup> jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
  - rarement des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.
- De rares nécroses cutanées au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.

- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales (incluant de très rares cas d'angio-œdème) susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé.
- Elévation transitoire des transaminases.
- Quelques cas d'hyperkaliémie réversibles dus au freinage de la sécrétion d'aldostérone par l'héparine, particulièrement chez les patients à risque (cf. Précautions particulières d'emploi)
- Très rares cas d'hyperéosinophilie, isolés ou associés à des effets cutanés, réversibles à l'arrêt du traitement.

### **Surdosage :**

- Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.  
En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
  - son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
  - en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.
 La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).  
La dose de protamine utile est fonction :
  - de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire),
  - du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.
 Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.  
Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.
- En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, *a priori*, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

## **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

#### **B01 AB 06 : ANTI-THROMBOTIQUES**

- La nadroparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées.  
Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique.  
Pour la nadroparine, le rapport entre ces deux activités est **compris entre 2,5 et 4**.
- Aux doses prophylactiques, la nadroparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.  
Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de **1,4 fois** le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la nadroparine.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

- Biodisponibilité

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100%; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> heure si la nadroparine est administrée en 2 injections par jour.

Ce pic est décalé entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure si la nadroparine est administrée en 1 injection par jour .

- Métabolisme

Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

- Distribution

Après injection par voie sous-cutanée, 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 3 à 4 heures.

Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

- Élimination

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

- Populations à risque

*sujet âgé :*

Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est à dire faiblement altérée.

Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf. Précautions d'emploi).

*Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30ml/min) :*

Il peut être utile dans certains cas de contrôler l'activité anti-Xa circulante pour éliminer un surdosage dans les indications curatives (cf. Précautions d'emploi).

*Hémodialyse :*

L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont *a priori*, pas modifiés sauf en cas de surdosage où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

## **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

**Durée de conservation** : 3 ans.

**Précautions particulières de conservation** :

A conserver à une température inférieure à 30°C .

A conserver dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

### **Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation :**

Utilisation du système de protection de l'aiguille : après injection, mettre en place le système de sécurité de la seringue de Fraxiparine. 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.

### **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

A.M.M. 556 794.1 : 0,2 ml, boîte de 10 (hôpital).  
327 825.6 : 0,3 ml, boîte de 2.  
333 891.7 : 0,3 ml, boîte de 6.  
327 827.9 : 0,3 ml, boîte de 10 (hôpital).  
556 795.8 : 0,4 ml, boîte de 10 (hôpital).  
327 828.5 : 0,6 ml, boîte de 2.  
334 876.1 : 0,6 ml, boîte de 6.  
327 831.6 : 0,6 ml, boîte de 10 (hôpital).  
332 465.4 : 0,8 ml, boîte de 2.  
334 889.6 : 0,8 ml, boîte de 10.  
327 832.2 : 1 ml, boîte de 2.  
327 834.5 : 1 ml, boîte de 10 (hôpital).  
Solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie (verre) avec système de sécurité : manchon plastique transparent.

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :**

#### **Liste I.**

Prix : Seringues pré-remplies unidoses de 0,3 ml : 8,33 € (boîte de 2) - 23,88 € (boîte de 6).  
Seringues pré-remplies graduées de 0,6 ml : 16,08 € (boîte de 2) - 44,99 € (boîte de 6).  
Seringues pré-remplies graduées de 0,8 ml : 20,26 € (boîte de 2) - 89,15 € (boîte de 10).  
Seringues pré-remplies graduées de 1 ml : 20,26 € (boîte de 2).

Remboursée Sécurité sociale à 65 %. Collectivités.  
Modèles hospitaliers (boîtes de 10 sauf 0,8 ml) : collect.

### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

**Laboratoire GlaxoSmithKline**  
**100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00**  
**Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45**

### **DATE D'APPROBATION / RÉVISION :**

Mai 2005.

Version : FRAXI1C1\_05.