MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrFRAGMINMD

Daltéparine sodique pour injection sous-cutanée ou perfusion intraveineuse

Solution

25 000 UI (anti-facteur Xa)/mL, fioles à doses multiples de 3,8 mL

Seringues préremplies avec protecteur d'aiguille

2500 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL

3500 UI (anti-facteur Xa)/0,28 mL

5000 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL

7500 UI (anti-facteur Xa)/0,3 mL

10 000 UI (anti-facteur Xa)/0,4 mL

12 500 UI (anti-facteur Xa)/0,5 mL

15 000 UI (anti-facteur Xa)/0,6 mL

16 500 UI (anti-facteur Xa)/0,66 mL

18 000 UI (anti-facteur Xa)/0,72 mL

Norme reconnue

Agent anticoagulant/antithrombotique (code ATC : B01AB04)

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
30 septembre 1994

Date de révision :
6 juin 2025

M.D. de Pfizer Health AB
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI, 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 294030

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	06/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Reconstitution 11

4.4 Administration 11

4.5 Dose omise 11

5 SURDOSAGE 12

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 14

7.1 Populations particulières 18

7.1.1 Femmes enceintes 18

7.1.2 Femmes qui allaitent 20

7.1.3 Enfants 20

7.1.4 Personnes âgées 20

8 EFFETS INDÉSIRABLES 20

8.1 Aperçu des effets indésirables 20

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 20

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 26

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 26

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants 26

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 26

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 26

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 27

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses..... 27

9.3 Interactions médicament-comportement 27

9.4 Interactions médicament-médicament 27

9.5 Interactions médicament-aliment 28

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 28

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... 28

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 28

10.1 Mode d'action 28

10.2 Pharmacodynamie 28

10.3 Pharmacocinétique 29

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 32

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 33

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 34

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 34

14 ÉTUDES CLINIQUES 35

14.1 Études cliniques, par indication 35

Thromboprophylaxie dans le cadre d'une intervention chirurgicale 35

Cardiopathies ischémiques instables, c'est-à-dire angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q..... 42

Réduction de la thrombose veineuse profonde chez des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite au cours d'une affection aiguë 44

Anticoagulation pour hémodialyse et hémofiltration 47

Insuffisance rénale chronique, sans autre risque connu d'hémorragie 51

15 MICROBIOLOGIE..... 52

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 52
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Fragmin (daltéparine sodique injectable) est indiqué pour :

- la thromboprophylaxie dans le cadre d'une intervention chirurgicale;
- le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë;
- les cardiopathies ischémiques instables, c'est-à-dire angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q;
- la prévention de la coagulation dans le système extracorporel au cours de l'hémodialyse et de l'hémofiltration chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale aiguë ou chronique;
- le traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques, pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer;
- la réduction de la thrombose veineuse profonde chez les patients hospitalisés qui présentent une restriction sévère de leur mobilité au cours d'une affection aiguë. Aucune baisse de la mortalité attribuable à des manifestations ou à des complications thromboemboliques n'a été démontrée.

1.1 Enfants

Enfants (de 2 semaines à 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. On dispose de peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de la daltéparine chez l'enfant (*voir* **Surveillance et épreuves de laboratoire**, **7.1.3 Enfants** *et Utilisation chez les enfants [de 2 semaines à 18 ans]*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les personnes âgées pourraient courir un risque accru de complications hémorragiques dans la gamme posologique thérapeutique. Une surveillance clinique étroite est de mise (*voir* **Surveillance et épreuves de laboratoire** *et* **7.1.4 Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

Fragmin (daltéparine sodique injectable) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal (notamment l'alcool benzylique lorsqu'on utilise la fiole à doses multiples de 25 000 UI (*voir* **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **7.1.1 Femmes enceintes**), à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et/ou à l'héparine ou aux produits dérivés du porc, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Fragmin (daltéparine sodique injectable) est également contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- antécédents confirmés ou soupçonnés de thrombocytopénie à médiation immunitaire provoquée par l'héparine (thrombocytopénie sévère d'apparition retardée), et/ou patients chez lesquels un test d'agrégation plaquettaire in vitro se révèle positif en présence de Fragmin;
- endocardite infectieuse (endocardite lente, endocardite aiguë ou subaiguë);

- hémorragie évolutive impossible à réprimer;
- troubles majeurs de la coagulation sanguine;
- ulcère gastroduodénal aigu;
- hémorragie cérébrale;
- hypertension sévère non maîtrisée;
- rétinopathie diabétique ou hémorragique;
- autres affections ou maladies pouvant entraîner un risque accru d'hémorragie;
- lésions et interventions chirurgicales touchant le système nerveux central, les yeux ou les oreilles.
- L'anesthésie rachidienne/péridurale est contre-indiquée lorsqu'un traitement concomitant par de fortes doses répétées de Fragmin (de 100 à 120 UI/kg, 2 fois par jour, ou 200 UI/kg, 1 fois par jour, soit les doses recommandées entre autres en cas de thrombose veineuse profonde et de coronaropathie instable) est nécessaire, en raison du risque accru d'hémorragie.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- La fiole à doses multiples de Fragmin (25 000 UI/mL) contient de l'alcool benzylique (14 mg/mL) comme agent de conservation. L'alcool benzylique a été associé au syndrome de halètement (en anglais, *gasping syndrome*), potentiellement mortel, chez des nouveau-nés. L'alcool benzylique pouvant traverser la barrière placentaire, on ne doit pas administrer Fragmin conservé avec de l'alcool benzylique à la femme enceinte (*voir* **7.1.1 Femmes enceintes**).
- La fiole à doses multiples de Fragmin (25 000 UI/mL), qui contient de l'alcool benzylique, ne doit pas être utilisée chez les prématurés et les nouveau-nés.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Fragmin peut être administré par injection sous-cutanée (s.-c.) ou par perfusion intraveineuse (i.v.) intermittente ou continue, selon les circonstances. Les essais cliniques qui ont été menés pour appuyer les utilisations décrites ci-dessous portaient surtout sur l'administration du produit par voie s.-c.

Fragmin NE doit PAS être administré par voie intramusculaire (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La fiole à doses multiples de Fragmin (25 000 UI/mL), qui contient de l'alcool benzylique, ne doit pas être utilisée chez les prématurés et les nouveau-nés, ni chez les enfants et les femmes enceintes.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Utilisation chez les patients dont la fonction rénale est altérée

Il faut surveiller attentivement l'état des patients dont la fonction rénale est altérée et qui sont traités par Fragmin, particulièrement ceux présentant une dysfonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Il a été démontré que l'administration d'HBPM aux patients présentant une altération de la fonction rénale prolongeait l'activité anti-Xa, particulièrement en présence d'une dysfonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), ce qui peut entraîner un risque accru d'hémorragie. Cet effet n'a pas encore été observé avec Fragmin. On doit envisager un réglage posologique chez les patients souffrant d'une dysfonction rénale sévère (*voir* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Par ailleurs, des données tirées de la littérature indiquent que l'administration quotidienne de 5000 UI de Fragmin à titre de thromboprophylaxie à des patients qui sont dans un état critique et souffrent d'insuffisance rénale sévère ne semble pas entraîner d'effet anticoagulant excessif par bioaccumulation du médicament et est peu susceptible de contribuer à une éventuelle hémorragie (*voir* **Insuffisance rénale**).

Utilisation chez les enfants (de 2 semaines à 18 ans)

La dose requise chez les enfants présentant une thromboembolie veineuse est réglée en fonction de l'âge et du poids corporel en vue d'atteindre une concentration d'anti-Xa se situant entre 0,5 et 1,0 UI/mL 4 heures après l'administration (*voir* **Enfants**).

Les doses de départ administrées par voie s.-c., 2 fois par jour (toutes les 12 h), par groupe d'âge, sont de 150 UI/kg (patients âgés de 2 semaines à < 2 ans), de 125 UI/kg (patients âgés de 2 ans à < 8 ans) et de 100 UI/kg (patients âgés de 8 ans à ≤ 18 ans). Les doses peuvent être augmentées ou réduites par paliers de 25 UI/kg pour atteindre une concentration thérapeutique d'anti-Xa.

Thromboprophylaxie dans le cadre d'une intervention chirurgicale

La dose de Fragmin nécessaire pour une prophylaxie suffisante sans augmentation substantielle du risque d'hémorragie varie selon les facteurs de risque que présente le patient.

Chirurgie générale associée à un risque de complications thromboemboliques : 2500 UI par voie s.-c. de 1 à 2 heures avant l'opération et, par la suite, 2500 UI par voie s.-c. tous les matins jusqu'à ce que le patient puisse marcher, généralement pendant au moins 5 à 7 jours.

Chirurgie générale associée à d'autres facteurs de risque (*voir* Choix des patients pour la chirurgie générale) ***:*** 5000 UI par voie s.-c. le soir précédant l'opération et 5000 UI par voie s.-c. les soirs suivants. Le traitement se poursuit jusqu'à ce que le patient puisse marcher, généralement pendant au moins 5 à 7 jours.

On peut aussi administrer 2500 UI par voie s.-c. de 1 à 2 heures avant l'opération et une autre dose de 2500 UI par voie s.-c. après une période d'au moins 4 heures après l'opération et d'au moins 8 heures après la dose précédente, à condition qu'une hémostase primaire soit obtenue. À compter du lendemain de l'opération, on administre 5000 UI par voie s.-c. chaque matin, généralement pendant au moins 5 à 7 jours.

Chirurgie non urgente de la hanche : On administre 5000 UI par voie s.-c. le soir précédant l'opération et 5000 UI par voie s.-c. les soirs suivants. Le traitement se poursuit jusqu'à ce que le patient puisse marcher, généralement pendant au moins 5 à 7 jours.

On peut aussi administrer 2500 UI par voie s.-c. de 1 à 2 heures avant l'opération et 2500 UI par voie s.-c. de 4 à 8 heures après l'opération, à condition qu'une hémostase primaire soit obtenue. À compter du lendemain de la chirurgie, on administre 5000 UI par voie s.-c. chaque matin, généralement pendant au moins 5 à 7 jours.

La dose préopératoire peut être omise, et une dose initiale de 2500 UI par voie s.-c. peut être administrée de 4 à 8 heures après l'opération, à condition qu'une hémostase primaire soit obtenue. À compter du lendemain de l'opération, on administre 5000 UI par voie s.-c. tous les matins,

généralement pendant au moins 5 à 7 jours. L'omission de la dose préopératoire peut réduire le risque de saignement périopératoire. Toutefois, un risque accru d'épisodes de thromboembolie veineuse est possible. Cette option se fonde sur les résultats de l'étude NAFT (*North American Fragmin Trial*), qui avait exclu les patients exposés à un risque élevé de saignement (c.-à-d. hémorragies cérébrales et digestives documentées dans les 3 mois précédant l'intervention chirurgicale, troubles de l'hémostase, p. ex., une thrombocytopénie [< 100 × 10^9/L], ou un traitement anticoagulant continu).

Traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë

Les posologies suivantes sont recommandées : 200 UI/kg de poids corporel en injection s.-c., 1 fois par jour. Les concentrations plasmatiques attendues d'anti-Xa pendant le traitement sous-cutané doivent être inférieures à 0,3 UI anti-Xa/mL avant l'injection et à 1,7 UI anti-Xa/mL de 3 à 4 heures après l'injection. Afin de personnaliser la posologie, il faut effectuer un dosage de l'activité anti-Xa de 3 à 4 heures après l'injection. La dose uniquotidienne ne doit pas dépasser 18 000 UI. Il est recommandé que les intervalles pondéraux suivants soient adaptés aux seringues préremplies à dose unique selon le tableau ci-dessous :

Tableau 1 – Dose recommandée dans le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë

Poids (kg)	Dose (UI)
46-56	10 000
57-68	12 500
69-82	15 000
83 et plus*	18 000

Chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie, on peut recourir à une posologie de 100 UI/kg de poids corporel à raison de 2 injections s.-c. par jour ou de 100 UI/kg de poids corporel en perfusion continue de 12 heures. Les concentrations plasmatiques attendues d'anti-Xa pendant le traitement sous-cutané doivent être supérieures à 0,1 UI anti-Xa/mL avant l'injection et inférieures à 1,0 UI anti-Xa/mL de 3 à 4 heures après l'injection.

Normalement, un traitement concomitant par des antagonistes de la vitamine K est immédiatement entrepris. Le traitement par Fragmin doit se poursuivre jusqu'à ce que les taux des facteurs du complexe prothrombine (FII, FVII, FIX et FX) soient abaissés à un niveau thérapeutique, habituellement pendant environ 5 jours.

* En ce qui concerne les patients pesant 83 kg et plus, des données parues dans **une seule publication** indiquent que, dans le cadre du traitement de la thrombose, lorsque la dose, qui est ajustée en fonction du poids, **dépasse la dose maximale recommandée de 18 000 UI/jour (le patient le plus lourd pesait 190 kg et recevait une dose quotidienne de 38 000 UI)**, les concentrations maximales moyennes d'anti-Xa se situent à l'intérieur de la marge thérapeutique acceptable (*voir* **Obésité**).

Traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer

Premier mois : 200 UI/kg administrées par voie s.-c. 1 fois par jour pendant les 30 premiers jours de traitement. La dose peut être calculée en fonction du poids réel du patient ou estimée en fonction des intervalles pondéraux présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 – Premier mois – Dose recommandée pour le traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques et la prévention de leur récurrence chez les patients atteints de cancer

Poids (kg)	Dose (UI)
46-56	10 000
57-68	12 500
69-82	15 000
83 et plus*	18 000

La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 18 000 UI.

* En ce qui concerne les patients pesant 83 kg et plus, des données parues dans **une seule publication** indiquent que, dans le cadre du traitement de la thrombose, lorsque la dose, qui est ajustée en fonction du poids, **dépasse la dose maximale recommandée de 18 000 UI/jour (le patient le plus lourd pesait 190 kg et recevait une dose quotidienne de 38 000 UI)**, les concentrations maximales moyennes d'anti-Xa se situent à l'intérieur de la marge thérapeutique acceptable (*voir* **Obésité**).

Du 2e au 6e mois : Environ 150 UI/kg administrées par voie s.-c. 1 fois par jour, selon le tableau ci-après.

Tableau 3 – Du 2e au 6e mois – Dose recommandée pour le traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques et la prévention de leur récurrence chez les patients atteints de cancer

Poids (kg)	Dose (UI)
≤ 56	7500
57-68	10 000
69-82	12 500
83-98	15 000
≥ 99	18 000

Réduction de la dose dans les cas de thrombocytopénie causée par la chimiothérapie

Si la numération plaquettaire est inférieure à 50 000/mm^3, on doit interrompre le traitement par Fragmin jusqu'à ce que le nombre de plaquettes revienne à plus de 50 000/mm^3. Si la numération plaquettaire se situe entre 50 000 et 100 000/mm^3, on doit réduire la dose de Fragmin de 17 à 33 % par rapport à la dernière dose (selon le réglage possible avec les seringues préremplies), d'après le poids du patient (*voir le tableau ci-dessous*). Lorsque le nombre de plaquettes est revenu à une valeur égale ou supérieure à 100 000/mm^3, on peut recommencer à administrer une dose complète de Fragmin.

Tableau 4 – Réduction de la dose en fonction du poids pour le traitement de la thrombocytopénie causée par la chimiothérapie

Premier mois :

Poids (kg)	Dose régulière (UI)	Dose réduite (UI)	Réduction moyenne de la dose (%)
46-56	10 000	7 500	25
57-68	12 500	10 000	20
69-82	15 000	12 500	17
83 et plus	18 000	15 000	17

Du 2e au 6e mois :

Poids (kg)	Dose régulière (UI)	Dose réduite (UI)	Réduction moyenne de la dose (%)
≤ 56	7500	5000	33
57-68	10 000	7500	25
69-82	12 500	10 000	20
83-98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

Cardiopathies ischémiques instables (angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q)

Administrer Fragmin à raison de 120 UI/kg de poids corporel par voie s.-c., 2 fois par jour, jusqu'à concurrence d'une dose maximale de 10 000 UI/12 heures. Les concentrations plasmatiques attendues d'anti-Xa pendant le traitement sous-cutané doivent être supérieures à 0,1 UI anti-Xa/mL avant l'injection et inférieures à 1,6 UI anti-Xa/mL de 3 à 4 heures après l'injection. Ces concentrations ont été obtenues chez un autre groupe de patients. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 jours tout au plus. Un traitement concomitant par l'AAS est recommandé.

Thrombose veineuse profonde chez les patients hospitalisés à mobilité sévèrement réduite

Chez les patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite au cours d'une affection aiguë, on recommande l'administration de Fragmin à une dose de 5000 UI, 1 fois par jour, par voie s.-c. Lors des essais cliniques, la durée habituelle du traitement a été de 12 à 14 jours.

Anticoagulation pour hémodialyse et hémofiltration

Insuffisance rénale chronique, aucun autre risque connu d'hémorragie :

Il peut être nécessaire d'optimiser la dose de Fragmin au cas par cas, car les paramètres de coagulation varient d'un patient à l'autre ainsi qu'en fonction du type de circuit et de membrane utilisés pour la dialyse.

Hémodialyse et hémofiltration d'un maximum de 4 heures : on peut administrer soit un bolus unique de 5000 UI (par voie intraveineuse ou dans le côté artériel du dialyseur) au début de la dialyse, soit un

bolus intraveineux de 30 à 40 UI/kg de poids corporel, suivi d'une perfusion intraveineuse de 10 à 15 UI/kg de poids corporel par heure. Ces deux schémas entraînent généralement des concentrations plasmatiques se situant entre 0,5 et 1,0 UI anti-Xa/mL.

On peut ajuster la dose de départ (bolus unique de 5000 UI) d'une séance de dialyse à l'autre en fonction de l'issue de la séance précédente, en l'augmentant ou en la réduisant par paliers de 500 ou de 1000 UI anti-Xa, jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant.

Les seringues préremplies sont offertes en plusieurs teneurs pour permettre l'administration de la dose appropriée :

2500 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL

3500 UI (anti-facteur Xa)/0,28 mL

5000 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL

7500 UI (anti-facteur Xa)/0,3 mL

10 000 UI (anti-facteur Xa)/0,4 mL

12 500 UI (anti-facteur Xa)/0,5 mL

Hémodialyse et hémofiltration de plus de 4 heures : bolus intraveineux de 30 à 40 UI/kg de poids corporel, suivi d'une perfusion intraveineuse de 10 à 15 UI/kg de poids corporel par heure.

Insuffisance rénale aiguë, risque élevé d'hémorragie

Bolus intraveineux de 5 à 10 UI/kg de poids corporel, suivi d'une perfusion intraveineuse de 4 à 5 UI/kg de poids corporel par heure. Les concentrations plasmatiques doivent se situer entre 0,2 et 0,4 UI anti-Xa/mL.

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est nécessaire pour l'administration de Fragmin. Voir la section « **Dilution** » ci-après pour obtenir de plus amples directives.

Dilution

Aux fins de perfusion intraveineuse continue, on peut mélanger la solution de Fragmin pour injection (10 000 UI [anti-facteur Xa/1 mL)] à 500 mL de solution isotonique de chlorure de sodium (à 9 mg/mL) ou à 500 mL de solution isotonique de glucose pour perfusion (à 50 mg/mL) dans des fioles de verre pour perfusion et des contenants de plastique de 500 mL. La concentration obtenue après la dilution sera de 20 UI/mL.

4.4 Administration

Comme pour tous les médicaments destinés à la voie parentérale, il faut examiner les solutions i.v. reconstituées avant de les administrer, si le liquide et le contenant le permettent, afin de s'assurer de leur transparence et de l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur ou de fuite.

Le débit de perfusion est de 10 mL/heure. Employer la solution dans les 24 heures.

4.5 Dose omise

Il faut dire aux patients qui omettent une dose de communiquer avec leur professionnel de la santé et de ne pas doubler la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Le surdosage accidentel après l'administration de Fragmin peut entraîner des complications hémorragiques. Il faut interrompre immédiatement le traitement par Fragmin, au moins temporairement, en cas d'administration excessive marquée. Dans les cas les plus graves, il convient d'administrer de la protamine.

L'effet anticoagulant de Fragmin est inhibé par la protamine. Cet effet peut être neutralisé en grande partie par une injection i.v. lente de sulfate de protamine. La dose de protamine doit être de 1 mg pour 100 UI anti-Xa de Fragmin administrées. On peut faire une seconde perfusion de 0,5 mg de protamine pour 100 UI anti-Xa de Fragmin si le TCA mesuré entre 2 et 4 heures après la première perfusion demeure élevé. Cependant, même avec de plus fortes doses de protamine, le TCA peut demeurer plus long que celui qui est généralement observé avec l'héparine non fractionnée. L'activité anti-Xa n'est jamais complètement neutralisée (environ 60 % au maximum).

Il faut faire preuve d'une grande prudence pour éviter tout surdosage du sulfate de protamine. L'administration de sulfate de protamine peut déclencher des réactions hypotensives et anaphylactoïdes sévères. Comme on a signalé des réactions mortelles, ressemblant souvent à l'anaphylaxie, avec le sulfate de protamine, on ne doit administrer ce dernier que lorsque l'on a sous la main le matériel nécessaire pour la réanimation du patient et le traitement du choc anaphylactique. Veuillez consulter la monographie du sulfate de protamine pour obtenir des instructions plus détaillées sur son utilisation.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.-c.) ou perfusion intraveineuse (i.v.)	**Solution** **Fiole à doses multiples :** 25 000 UI (anti-facteur Xa)/mL, 3,8 mL **Seringues préremplies avec protecteur d'aiguille :** 2500 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL 3500 UI (anti-facteur Xa)/0,28 mL 5000 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL 7500 UI (anti-facteur Xa)/0,3 mL 10 000 UI (anti-facteur Xa)/0,4 mL 12 500 UI (anti-facteur Xa)/0,5 mL 15 000 UI (anti-facteur Xa)/0,6 mL 16 500 UI (anti-facteur Xa)/0,66 mL 18 000 UI (anti-facteur Xa)/0,72 mL	Alcool benzylique, dans la fiole à doses multiples seulement

Présentation

Solution pour injection à 25 000 UI (anti-facteur Xa)/mL, fioles à doses multiples de 3,8 mL, emballages de 1

Solution pour injection à 2500 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL, seringues* à dose unique de 0,5 mL, emballages de 10

Solution pour injection à 3500 UI (anti-facteur Xa)/0,28 mL, seringues* à dose unique de 0,5 mL, emballages de 10

Solution pour injection à 5000 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL, seringues* à dose unique de 0,5 mL, emballages de 10

Solution pour injection à 7500 UI (anti-facteur Xa)/0,3 mL, seringues* à dose unique de 0,5 mL, emballages de 5

Solution pour injection à 10 000 UI (anti-facteur Xa)/0,4 mL, seringues* à dose unique de 1 mL, emballages de 5

Solution pour injection à 12 500 UI (anti-facteur Xa)/0,5 mL, seringues* à dose unique de 1 mL, emballages de 5

Solution pour injection à 15 000 UI (anti-facteur Xa)/0,6 mL, seringues* à dose unique de 1 mL, emballages de 5

Solution pour injection à 16 500 UI (anti-facteur Xa)/0,66 mL, seringues* à dose unique de 1 mL, emballages de 5

Solution pour injection à 18 000 UI (anti-facteur Xa)/0,72 mL, seringues* à dose unique de 1 mL, emballages de 5

*** Seringues préremplies avec protecteur d'aiguille :** cylindre de verre transparent, aiguille en acier inoxydable (calibre 27; 0,5 po) et protecteur d'aiguille installé lors de l'assemblage.

Fragmin peut s'administrer par voie s.-c. ou i.v.

Composition

Tableau 6 – Solution pour injection : 1 mL

Daltéparine sodique (héparine sodique de bas poids moléculaire)	Fiole à doses multiples 25 000 UI (anti-Xa)
Chlorure de sodium*	--
Alcool benzylique	14 mg
Acide chlorhydrique	Ajustement du pH
Hydroxyde de sodium	Ajustement du pH
Eau pour injection	Ajout de 1 mL

* L'hypotonie est ajustée à l'aide de chlorure de sodium. La quantité est calculée en fonction du résultat du rapport osmolalité/activité anti-facteur Xa.

Tableau 7 – Seringues préremplies avec protecteur d'aiguille

Daltéparine sodique	2500 UI/0,2 mL	3500 UI/0,2 mL	5000 UI/0,2 mL	7500 UI/0,3 mL	10 000 UI/0,4 mL	12 500 UI/0,5 mL	15 000 UI/0,6 mL	16 500 UI/0,66 mL	18 000 UI/0,7 mL
HBPM*	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa	anti-facteur Xa
Chlorure de sodium**	au besoin	0 à 2,7 mg	-	-	-	-	-	-	-
Acide chlorhydrique	ajustement du pH								
Hydroxyde de sodium	ajustement du pH								
Eau pour injection	ajout de 0,2 mL	ajout de 0,28 mL	ajout de 0,2 mL	ajout de 0,3 mL	ajout de 0,4 mL	ajout de 0,5 mL	ajout de 0,6 mL	ajout de 0,66 mL	ajout de 0,72 mL

* Héparine sodique de bas poids moléculaire

** L'hypotonie est ajustée à l'aide de chlorure de sodium. La quantité est calculée en fonction du résultat du rapport osmolalité/activité anti-facteur Xa.

Puissance : La puissance est exprimée en unités internationales (UI) anti-Xa. Une unité (anti-Xa) de daltéparine sodique d'un poids moléculaire moyen de 6000 daltons correspond à l'activité de 1 unité du premier étalon international de l'HBPM en ce qui a trait à l'inhibition du facteur de coagulation Xa dans le plasma au moyen du substrat peptidique chromogène S-2765 (N-α-benzyloxycarbonyl-D-argynil-glycyl-arginine-pNA•2HCl).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Généralités

NE PAS administrer Fragmin par voie intramusculaire.

FRAGMIN NE PEUT ÊTRE UTILISÉ DE FAÇON INTERCHANGEABLE (UNITÉ POUR UNITÉ) AVEC L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) OU D'AUTRES HBPM, CAR ELLES DIFFÈRENT AUX CHAPITRES SUIVANTS : PROCÉDÉ DE FABRICATION, RÉPARTITION DU POIDS MOLÉCULAIRE, ACTIVITÉS ANTI-Xa ET ANTI-IIa, UNITÉS ET POSOLOGIE. IL FAUT ACCORDER UNE ATTENTION PARTICULIÈRE AUX DIRECTIVES D'UTILISATION PROPRES À CHAQUE PRODUIT LORS DE TOUTE MODIFICATION DU TRAITEMENT.

Le protecteur de l'aiguille des seringues préremplies peut contenir du latex (caoutchouc naturel); celui-ci pourrait provoquer une réaction allergique chez les personnes qui y sont hypersensibles.

Appareil cardiovasculaire

Utilisation chez les patients porteurs d'une valvule cardiaque prothétique : Des cas de thrombose due à une prothèse valvulaire ont été signalés chez des patients ayant reçu des HBPM en thromboprophylaxie. Certains de ces patients étaient des femmes enceintes chez qui la thrombose s'est révélée mortelle et/ou a entraîné la mort de leur fœtus. Les femmes enceintes sont exposées à un risque plus élevé de thromboembolie (*voir* **7.1.1 Femmes enceintes**).

Utilisation en cas de cardiopathie ischémique instable : Lorsqu'un traitement thrombolytique est considéré comme approprié pour des patients présentant une angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, l'utilisation concomitante d'un anticoagulant tel que Fragmin peut accroître le risque d'hémorragie.

Appareil digestif

Utiliser Fragmin avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'ulcération digestive.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie : Des saignements peuvent se produire lors de l'utilisation d'héparine non fractionnée ou d'HBPM. Comme c'est le cas avec d'autres anticoagulants, il faut faire preuve d'une extrême prudence chez les patients qui présentent un risque accru d'hémorragie. Une hémorragie peut se produire dans n'importe quel siège lors du traitement par Fragmin. Une chute inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle doit inciter à la recherche d'un siège d'hémorragie (*voir* Hémorragie *et* **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**).

L'administration concomitante de Fragmin avec des médicaments ayant un effet sur l'hémostase, comme les thrombolytiques, les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiplaquettaires ou le dextran, peut accroître l'action anticoagulante de la daltéparine et est déconseillée. La prudence s'impose dans le cas particulier d'un changement d'anticoagulant (*voir* **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Plaquettes/thrombocytopénie : La numération des plaquettes doit se faire avant le début du traitement par Fragmin et, par la suite, 2 fois par semaine jusqu'à la fin du traitement. Il faut surveiller de près toute thrombocytopénie, quelle qu'en soit l'ampleur. Une thrombocytopénie provoquée par l'héparine peut se produire lors de l'administration de Fragmin. On ne connaît pas encore sa fréquence.

Il faut user de prudence lorsqu'on administre Fragmin à des personnes atteintes d'une thrombocytopénie congénitale ou d'origine médicamenteuse ou encore d'anomalies plaquettaires.

Pendant l'administration de Fragmin, il faut être prudent en cas de thrombocytopénie à développement rapide ou de thrombocytopénie sévère (< 100 000/μL). Un résultat positif ou inconnu aux tests in vitro des anticorps antiplaquettes en présence de Fragmin ou d'autres HBPM et/ou d'autres héparines en général constitue une contre-indication de Fragmin.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Utiliser Fragmin avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car ils peuvent être exposés à un risque accru d'hémorragie (*voir* **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**).

Hyperkaliémie

L'héparine et l'HBPM peuvent inhiber la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie, particulièrement chez les patients souffrant de diabète, d'insuffisance rénale chronique ou d'acidose métabolique préexistante, qui ont un taux élevé de potassium plasmatique ou qui prennent des médicaments d'épargne potassique. Il importe de mesurer le taux de potassium plasmatique chez ces patients (*voir* **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance de l'activité de Fragmin : La détermination du taux d'anti-facteur Xa plasmatique est le seul moyen dont on dispose pour surveiller l'activité de Fragmin. Les épreuves courantes de la coagulation ne conviennent pas à la surveillance de son activité anticoagulante. Un allongement du temps de céphaline activée (TCA) ne s'observe que lorsque les concentrations plasmatiques de Fragmin sont très élevées. En hémodialyse ou dans le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë, la

prolongation du TCA ne doit servir que de critère de surdosage. Une augmentation de la dose en vue de prolonger le TCA pourrait causer un surdosage et une hémorragie.

Il faut envisager de mesurer la concentration maximale d'anti-Xa environ 4 heures après l'administration chez certaines populations particulières de patients qui présentent un risque plus élevé d'hémorragie et qui prennent Fragmin, tels que les personnes âgées, les patients dont la fonction rénale est altérée ou dont le poids corporel se situe dans les limites extrêmes, les femmes enceintes ou les enfants. Chez ces patients prenant des doses de 100 UI/kg par voie s.-c., 2 fois par jour, les concentrations maximales d'anti-Xa doivent en règle générale demeurer sous le seuil de 1,0 UI/mL.

En raison des différences pharmacocinétiques observées chez les nouveau-nés et les jeunes enfants (âgés de 2 ans ou moins), une dose de départ plus élevée (p. ex., 150 UI/kg) est requise, et des ajustements posologiques à la hausse sont à prévoir (*voir* **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**, *Utilisation chez les enfants [de 2 semaines à 18 ans]*). Il convient donc de surveiller de près les concentrations d'anti-Xa chez les enfants.

Lorsque Fragmin est administré par voie s.-c., le niveau d'activité anti-facteur Xa du patient ne reste pas dans les valeurs qu'on pourrait s'attendre d'observer avec l'héparine non fractionnée administrée par perfusion continue pendant tout l'intervalle posologique (*voir* **10.3 Pharmacocinétique**). Fragmin doit être administré selon les directives (*voir* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Administré à des doses prophylactiques normales, Fragmin ne modifie pas les tests globaux de coagulation : le TCA, le temps de prothrombine et le temps de thrombine. Par conséquent, le traitement ne peut faire l'objet d'un contrôle par le recours à ces tests.

Épreuves de la fonction hépatique : L'usage de Fragmin pouvant être lié à une élévation des taux de transaminases hépatiques, il faut en tenir compte dans l'interprétation des épreuves de la fonction hépatique (*voir* **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**).

L'administration de daltéparine sodique, comme celle de tous les agents antithrombotiques, est associée à un risque d'hémorragie systémique. On doit porter une attention particulière aux patients qui viennent d'être opérés. Une fois le traitement entrepris, il faut surveiller les patients de près afin de déceler toute complication hémorragique. Cette surveillance peut s'exercer par un examen régulier du patient par un médecin, une observation attentive du drain chirurgical et des mesures régulières des taux d'hémoglobine et de l'anti-facteur Xa.

Ostéoporose

L'administration prolongée d'héparine a été associée à un risque d'ostéoporose. Même si cet effet n'a pas été observé dans le cas de la daltéparine, on ne peut en exclure la possibilité.

Patients dont le poids se situe au-delà des limites inférieure ou supérieure

L'innocuité et l'efficacité des HBPM chez les patients ayant un poids très élevé (p. ex., > 120 kg) ou très faible (p. ex., < 46 kg) n'ont pas été entièrement établies. On recommande une surveillance clinique et biologique individualisée chez ces patients.

Cependant, des données provenant d'**une seule publication** indiquent que, dans le cadre du traitement de la thrombose, lorsque la dose, qui est ajustée en fonction du poids, **dépasse la dose maximale recommandée de 18 000 UI/jour (le patient le plus lourd pesait 190 kg et recevait une dose quotidienne de 38 000 UI**), les concentrations maximales moyennes d'anti-Xa se situent à l'intérieur de la marge thérapeutique acceptable (*voir* **Obésité**).

Considérations périopératoires

Hématome rachidien/péridural

En cas d'anesthésie centrale (péridurale ou rachidienne) ou de ponction rachidienne, les patients qui sont sous anticoagulothérapie ou que l'on prévoit mettre sous anticoagulothérapie à l'aide d'HBPM ou d'héparinoïdes pour la prévention des complications thromboemboliques sont exposés à un risque d'hématome rachidien ou péridural pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente.

Le risque de survenue de ces manifestations est accru par l'emploi de cathéters périduraux à demeure destinés à l'administration de l'analgésie ou par l'emploi concomitant de médicaments ayant un effet sur l'hémostase, par exemple les AINS, les antiplaquettaires et d'autres anticoagulants. Le risque semble également plus grand à la suite d'une ponction rachidienne ou péridurale traumatique ou répétée.

Les patients doivent être surveillés fréquemment en vue du dépistage des signes et des symptômes d'atteinte neurologique. Si de tels signes et symptômes sont notés, un traitement urgent s'impose.

Le médecin doit peser les bienfaits et les risques d'une intervention sous anesthésie centrale chez les patients qui sont sous anticoagulothérapie ou que l'on prévoit mettre sous anticoagulothérapie à des fins de thromboprophylaxie (*voir* **2 CONTRE-INDICATIONS** *et* **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Lorsqu'une dose plus forte (5000 UI par voie sous-cutanée [s.-c.]) de Fragmin est administrée pour une thromboprophylaxie en association avec une chirurgie, on ne doit pratiquer aucune intervention rachidienne/péridurale pendant au moins 12 heures après l'administration de la dernière dose de Fragmin et on ne doit pas administrer la dose suivante moins de 12 heures après l'anesthésie. Par contre, lorsqu'une dose plus faible (2500 UI par voie s.-c.) de Fragmin est administrée, le traitement peut être amorcé de 1 à 2 heures avant l'intervention chirurgicale. Fragmin doit être injecté après l'anesthésie rachidienne/péridurale, et seulement si l'anesthésiste estime que la ponction rachidienne/péridurale s'est déroulée sans complications. Les cathéters à demeure ne doivent pas être retirés ni manipulés pendant au moins 10 à 12 heures après l'administration de la dernière dose de Fragmin.

Chez les patients recevant la daltéparine aux doses thérapeutiques les plus fortes (p. ex., 100 à 120 UI/kg toutes les 12 heures ou 200 UI/kg 1 fois par jour), il faut attendre au moins 24 heures après l'administration de la dernière dose avant d'insérer ou de retirer un cathéter péridural ou rachidien. De telles circonstances commandent la plus grande vigilance et une surveillance très étroite visant à repérer tout signe ou symptôme d'atteinte neurologique tel que dorsalgie, déficit sensoriel ou moteur (engourdissement ou faiblesse des membres inférieurs) et troubles intestinaux ou vésicaux.

Utilisation en cas de chirurgie du genou : Le risque d'hémorragie en cas de chirurgie du genou chez des patients recevant une HBPM peut être plus élevé que pour d'autres interventions chirurgicales orthopédiques. Il faut noter que l'hémarthrose constitue une complication grave de la chirurgie du genou. La fréquence des hémorragies observée en cas d'utilisation de Fragmin en chirurgie orthopédique est donnée en fonction de celle qui a été enregistrée lors d'essais cliniques portant sur la mise en place de prothèses de la hanche. Le médecin doit soupeser les risques par rapport aux avantages éventuels pour le patient pour déterminer s'il doit administrer une HBPM en cas de chirurgie du genou.

Choix des patients pour la chirurgie générale : Les facteurs de risque associés à la thromboembolie veineuse postopératoire consécutive à une intervention chirurgicale générale sont les antécédents de thromboembolie veineuse, la présence de veines variqueuses, l'obésité, l'insuffisance cardiaque, un cancer, des antécédents de fracture d'un os long des membres inférieurs, l'alitement pendant plus de

5 jours avant l'intervention chirurgicale, une intervention devant durer plus de 30 minutes et un âge égal ou supérieur à 60 ans.

Fonction rénale

Fragmin doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale, particulièrement aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Il faut surveiller attentivement ces patients parce que la demi-vie de l'activité anti-Xa peut être prolongée chez eux après l'administration de Fragmin (*voir* **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et Utilisation chez les patients dont la fonction rénale est altérée*). S'il est vrai que la surveillance de l'activité anti-Xa demeure la méthode la plus appropriée pour mesurer les effets pharmacodynamiques de Fragmin, il n'en demeure pas moins que l'activité anti-Xa n'est pas un bon facteur prédictif du risque d'hémorragie. Cela dit, cette activité peut être surveillée chez les patients atteints d'une dysfonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). On doit envisager une diminution de la dose chez les patients qui présentent une dysfonction rénale sévère.

Des données parues dans des publications fondées sur une étude indiquent que l'administration quotidienne de 5000 UI de Fragmin à titre de thromboprophylaxie à des patients qui sont dans un état critique et souffrent d'insuffisance rénale sévère ne semble pas entraîner d'effet anticoagulant excessif par bioaccumulation du médicament et est peu susceptible de contribuer à une éventuelle hémorragie (*voir* **Insuffisance rénale**).

Une analyse a posteriori a été effectuée sur les données d'un sous-groupe issues d'une étude comparative avec répartition aléatoire (étude CLOT) menée sans insu auprès de patients atteints de cancer et d'insuffisance rénale. Les sujets avaient reçu Fragmin pendant une période allant jusqu'à 6 mois, à raison de 200 UI/kg par jour pendant le premier mois, puis de 150 UI/kg par jour du 2e au 6e mois. Les taux d'hémorragies augmentaient proportionnellement à la détérioration de la fonction rénale. Les taux d'hémorragies étaient de 11,8 % (hémorragies de tout type) et de 4,1 % (hémorragies majeures) chez les patients ayant une fonction rénale normale, et de 15,4 % (hémorragies de tout type) et de 7,7 % (hémorragies majeures) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les taux d'hémorragies étaient de 55,6 % (hémorragies de tout type) et de 22,2 % (hémorragies majeures).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La fiole à doses multiples de Fragmin (25 000 UI/mL) contient de l'alcool benzylique (14 mg/mL) comme agent de conservation. L'alcool benzylique a été associé à de graves effets indésirables, y compris le syndrome de halètement (en anglais, *gasping syndrome*), potentiellement mortel, chez des nouveau-nés. Des cas de syndrome de halètement ont été signalés chez des nouveau-nés lors de l'administration de quantités d'alcool benzylique allant de 99 à 404 mg/kg/jour. Les manifestations de ce syndrome comprennent l'acidose métabolique, la détresse respiratoire, la respiration haletante, les atteintes du système nerveux central, les convulsions, les hémorragies intracrâniennes, l'hypoactivité, l'hypotonie, le collapsus cardiovasculaire et la mort. Les préparations contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées chez les prématurés et les nouveau-nés. Bien que les doses thérapeutiques habituelles de ce produit contiennent normalement une quantité d'alcool benzylique considérablement inférieure à celle ayant été signalée en association avec le « syndrome de halètement », la quantité minimale d'alcool benzylique pouvant donner lieu à des manifestations

de toxicité est inconnue. Le risque de toxicité associée à l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité du foie et des reins à détoxiquer la substance. Les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité. L'alcool benzylique peut provoquer des effets toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants de 3 ans et moins. Il existe des préparations exemptes d'alcool benzylique. L'alcool benzylique pouvant traverser la barrière placentaire, on ne doit pas administrer Fragmin conservé avec de l'alcool benzylique à la femme enceinte.

On dispose également de rapports de pharmacovigilance signalant des cas de thromboses dues à une prothèse valvulaire chez des femmes enceintes portant des prothèses valvulaires et ayant reçu un traitement thromboprophylactique par des HBPM. Ces incidents ont causé la mort de la mère ou nécessité des interventions chirurgicales.

Le risque de thromboembolie semble extrêmement élevé chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires. Un taux de thromboembolie approchant les 30 % a été signalé chez ces patientes, dans certains cas même avec une anticoagulation apparemment adéquate par des doses thérapeutiques d'HBPM ou d'héparine non fractionnée. Toute tentative d'anticoagulation chez ces patientes doit normalement être entreprise par un médecin possédant une expertise et une expérience documentées dans ce domaine clinique.

Des données parues dans **une seule publication** indiquent que l'emploi d'une thromboprophylaxie avant l'accouchement est justifié chez les femmes enceintes atteintes d'une thrombose idiopathique ou d'une thrombophilie symptomatique (*voir* Femmes enceintes ou qui allaitent).

La prudence est de mise chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie, comme les femmes en phase périnatale (*voir* **Système sanguin et lymphatique**).

Effets tératogènes : Les données publiées existantes ne font état d'aucune association claire entre la daltéparine et des effets indésirables sur le développement.

Une étude prospective (EThIG, *Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*) a été menée auprès de 810 femmes enceintes et a évalué une méthode de stratification du risque propre à la femme enceinte (risque faible, élevé ou très élevé de thromboembolie veineuse) lors de l'emploi quotidien de Fragmin à des doses entre 50 et 150 UI/kg (parfois jusqu'à 200 UI/kg). L'issue de la grossesse de 26 de ces 810 femmes est inconnue. Parmi les 784 grossesses dont l'issue est connue, la fréquence des fausses-couches était de 4,9 %, celle des naissances prématurées, de 15,9 %, celle des malformations physiques, de 2,5 %, et celle des retards de croissance intra-utérins, de 11,2 %.

Les femmes enceintes qui reçoivent des anticoagulants, y compris Fragmin, courent un risque accru d'hémorragie. Celle-ci peut se produire dans n'importe quel siège et peut entraîner la mort de la mère et/ou du fœtus. Il faut surveiller attentivement les femmes enceintes qui reçoivent Fragmin et mettre en garde les femmes enceintes et les femmes susceptibles de tomber enceintes des risques associés à Fragmin pour le fœtus et pour la mère lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Chez l'être humain, on ne sait pas si Fragmin est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque Fragmin est administré à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (de 2 semaines à 18 ans) : On dispose de peu de données sur l'innocuité et l'efficacité de Fragmin chez l'enfant (*voir* **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants** *et* **Enfants**). S'il faut administrer Fragmin à un enfant, il convient de surveiller les concentrations d'anti-Xa (*voir* **Surveillance et épreuves de laboratoire** *et* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés qui reçoivent des HBPM courent un risque accru d'hémorragie. Il faut prêter une attention particulière aux intervalles posologiques et à la médication concomitante, notamment aux préparations antiplaquettaires. Il est recommandé d'exercer une surveillance étroite des patients âgés de faible poids corporel (p. ex., < 45 kg) et de ceux qui sont prédisposés à une baisse de la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables d'importance clinique qui ont été observés avec Fragmin et d'autres HBPM comprennent les accidents hémorragiques et les réactions locales, la thrombocytopénie et les réactions allergiques étant peu fréquentes.

On n'a pas établi l'innocuité d'un traitement prolongé par la daltéparine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Hémorragie

Comme c'est le cas avec tout traitement antithrombotique, il peut se produire des manifestations hémorragiques. Les hématomes au point d'injection sont un effet indésirable courant de Fragmin (daltéparine sodique), à une fréquence variant de moins de 5 % pour les doses faibles (prophylaxie) à moins de 10 % pour les doses plus élevées (traitement).

La fréquence de complications hémorragiques majeures au cours du traitement par Fragmin a été faible et n'est en général pas différente de celle qu'on observe avec l'héparine non fractionnée. Les patients qui prennent Fragmin courent le risque de complications hémorragiques majeures lorsque la concentration plasmatique des anti-Xa s'approche de 2,0 UI/mL. Pour l'héparine, les autres facteurs de risque associés aux hémorragies sont une maladie concomitante grave, l'alcoolisme chronique,

l'utilisation de médicaments antiplaquettaires, l'insuffisance rénale, l'âge et, possiblement, le sexe féminin. Des pétéchies ou l'apparition d'ecchymoses au moindre traumatisme peuvent précéder une hémorragie franche. Le saignement peut aller d'un léger hématome localisé à une hémorragie grave. Les symptômes précoces d'un saignement peuvent comprendre l'épistaxis, l'hématurie ou un méléna. L'hémorragie peut se produire dans n'importe quel siège et peut être difficile à déceler (p. ex., dans la région rétropéritonéale). Elle peut aussi survenir à la hauteur d'une incision chirurgicale. On a signalé des cas d'hémorragies majeures liées à l'utilisation de Fragmin, notamment un saignement rétropéritonéal ou intracrânien, menant parfois à la mort. Des cas d'hématomes rachidiens ou périduraux ont été signalés après le recours à Fragmin en concomitance avec une anesthésie rachidienne/péridurale.

Thromboprophylaxie dans le cadre d'une intervention chirurgicale

Le tableau suivant donne un aperçu des accidents hémorragiques majeurs observés au cours d'essais de base sur l'usage thromboprophylactique de Fragmin en chirurgie générale associée à des complications thromboemboliques.

Tableau 8 – Accidents hémorragiques lors d'un traitement thromboprophylactique en chirurgie générale associée à des complications thromboemboliques

	Fragmin[1] n = 385 n (%)	**Héparine[2]** n = 265 n (%)	**Placebo** n = 108 n (%)
Hémorragie majeure	11 (2,9)	3 (1,1)	4 (3,7)
Plaie ou saignement périopératoire	10 (2,6)	2 (0,8)	4 (3,7)
Plaie contuse	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)

Traitement administré pendant au moins 5 à 7 jours

1. 2500 UI par voie s.-c. 2 heures avant la chirurgie, puis 2500 UI par jour

2. 5000 UI d'héparine par voie s.-c. 2 heures avant la chirurgie, puis 12 heures après, et 1 fois par jour par la suite

Le tableau suivant donne un aperçu des accidents hémorragiques majeurs observés au cours d'essais de base sur l'usage thromboprophylactique de Fragmin en chirurgie générale associée à d'autres facteurs de risque (p. ex., cancer) et d'essais en chirurgie non urgente de la hanche.

Tableau 9 – Accidents hémorragiques lors d'un traitement thromboprophylactique en chirurgie générale associée à d'autres facteurs de risque et en chirurgie non urgente de la hanche

	Chirurgie générale associée à d'autres facteurs de risque*		**Chirurgie non urgente de la hanche**				
			Fragmin vs warfarine sodique**			**Fragmin vs héparine***	
	Fragmin[1] n = 543 n (%)	**Hépa-rine[2]** n = 533 n (%)	**Fragmin[3] amorcé avant chirurgie** n = 496 n (%)	**Fragmin[4] amorcé après chirurgie** n = 487 n (%)	**Warfarine sodique[5]** n = 489 n (%)	**Fragmin[1]** n = 69 n (%)	**Hépa-rine[2]** n = 97 n (%)
Hémorragie majeure	11 (2,0)	10 (1,9)	18 (3,6)	12 (2,5)	15 (3,1)	0 (0,0)	3 (4,3)

* Traitement administré pendant au moins 5 à 10 jours

** Traitement de 6 ± 2 jours

1. 5000 UI par voie s.-c. 1 fois par jour après la chirurgie, la dose initiale étant administrée 8 heures avant la chirurgie; ou 2500 UI 2 heures avant la chirurgie et 2500 UI 12 heures plus tard, puis 5000 UI, 1 fois par jour

2. 5000 UI d'héparine par voie s.-c. 2 heures avant la chirurgie, 5000 UI par voie s.-c. le soir de la chirurgie, puis 5000 UI par voie s.-c., 2 fois par jour; ou 5000 UI par voie s.-c., 3 fois par jour

3. 2500 UI par voie s.-c. 2 heures avant la chirurgie, 2500 UI par voie s.-c. au moins 4 heures après la chirurgie, puis 5000 UI par voie s.-c., 1 fois par jour

4. 2500 UI par voie s.-c. au moins 4 heures après la chirurgie, puis 5000 UI par voie s.-c., 1 fois par jour

5. 10 mg de warfarine sodique le soir de la chirurgie, puis réglage de la dose de manière à maintenir un Rapport international normalisé (RIN) de 2,0 à 3,0

Au cours d'un troisième essai clinique en chirurgie arthroplastique de la hanche, avec répartition aléatoire des patients en un groupe recevant 2500 UI de Fragmin 2 heures avant la chirurgie, puis 2500 UI au moins 6 heures plus tard et des doses quotidiennes de maintien de 5000 UI, et un autre groupe recevant de 5 à 7,5 mg de warfarine à compter de la nuit précédant la chirurgie, la fréquence d'accidents hémorragiques majeurs a été de 2,6 % (7/274) chez les patients traités par Fragmin et de 0,4 % (1/279) chez les patients traités par la warfarine.

Traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë

Au cours de 3 études de base menées chez des patients souffrant de thrombose veineuse profonde et traités soit par Fragmin à raison de 100 à 120 UI/kg par voie s.-c., 2 fois par jour, ou de 120 à 240 UI/kg en perfusion continue pendant 12 heures, ou encore par une perfusion continue d'héparine à 240 U/kg pendant 12 heures, 2 patients sur 103 (1,9 %) et 1 patient sur 119 (0,8 %) traités respectivement par Fragmin et l'héparine ont subi un accident hémorragique majeur. Les pourcentages correspondants, issus d'études de base au cours desquelles les patients recevaient 200 UI/kg de Fragmin par voie s.-c.

1 fois par jour ou une perfusion d'héparine à des doses de 20 000 à 40 000 U par 24 heures ont été de 4/328 (1,2 %) et de 5/353 (1,4 %), respectivement.

Angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q

Le tableau suivant donne un aperçu des accidents hémorragiques majeurs s'étant produits avec Fragmin, l'héparine et un placebo au cours d'essais cliniques sur l'angine instable et l'infarctus du myocarde sans onde Q.

Tableau 10 – Accidents hémorragiques majeurs liés à l'angine instable et à l'infarctus du myocarde sans onde Q

	Fragmin 120 UI/kg/12 h, s.-c.[1] n = 1497 n (%)	**Héparine** i.v. et s.-c.[2] n = 731 n (%)	**Placebo** toutes les 12 h, s.-c. n = 760 n (%)
Accidents hémorragiques majeurs[3,4]	15 (1,0 %)	7 (1,0 %)	4 (0,5 %)

1. Traitement administré pendant 5 à 8 jours
2. Perfusion d'héparine pendant au moins 48 heures, TCA de 1,5 à 2 fois la valeur de référence, puis 12 500 U par voie s.-c. toutes les 12 heures pendant 5 à 8 jours
3. Traitements concomitants par l'aspirine (de 75 à 165 mg par jour) et les bêtabloquants
4. Les accidents hémorragiques ont été considérés comme majeurs si : 1) ceux-ci s'accompagnaient d'une baisse ≥ 2 g/dL de l'hémoglobine associée à des symptômes cliniques; 2) une transfusion a été nécessaire; 3) l'hémorragie a conduit à l'arrêt du traitement ou à la mort; ou 4) il s'agissait d'une hémorragie intracrânienne.

Traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer

Le tableau suivant indique les accidents hémorragiques majeurs observés au cours de l'essai principal sur l'usage de Fragmin en traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques, pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer.

Tableau 11 – Accidents hémorragiques observés lors du traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques, pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer (étude CLOT)

	Fragmin[1] n = 338 n (%)	**Anticoagulant oral**[2] n = 335 n (%)	***p****
Hémorragies majeures	19 (5,6)	12 (3,6)	0,270

1. 200 UI/kg de Fragmin administrées par voie s.-c. 1 fois par jour pendant le premier mois, suivies d'environ 150 UI/kg par voie s.-c. du 2e au 6e mois

2. 200 UI/kg de Fragmin administrées par voie s.-c. pendant ≥ 5 jours, plus un anticoagulant par voie orale pendant 6 mois; la dose a été réglée pour obtenir un RIN entre 2,0 et 3,0.

* Méthode exacte de Fisher

Thrombose veineuse profonde chez les patients hospitalisés à mobilité sévèrement réduite

Le tableau suivant donne un aperçu des effets indésirables observés au cours d'un essai clinique réunissant des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite au cours d'une affection aiguë.

Tableau 12 – Effets indésirables observés chez des patients hospitalisés à mobilité réduite

	Daltéparine n =1848 n (%)	Placebo n =1833 n (%)
Mortalité		
14e jour	8 (0,43)	7 (0,38)
21e jour	43 (2,35)	42 (2,32)
90e jour	107 (6,12)	103 (6,01)
Hémorragie[1]		
Fatale, 21e jour	2 (0,11)	1 (0,05)
Majeure, 14e jour	8 (0,43)	0 (0,00)
Majeure, 21e jour	9 (0,49)	3 (0,16)
Mineure, 14e jour	16 (0,87)	5 (0,27)
Mineure, 21e jour	19 (1,03)	10 (0,55)
Thrombocytopénie		
14e jour	10 (0,54)	6 (0,33)
21e jour	10 (0,54)	8 (0,44)

1. Les accidents hémorragiques ont été considérés comme majeurs si :
1) ceux-ci s'accompagnaient d'une baisse ≥ 2 g/dL de l'hémoglobine associée à des symptômes cliniques; 2) il s'agissait d'une hémorragie

intraoculaire, rachidienne/péridurale, intracrânienne ou rétropéritonéale; 3) une transfusion d'au moins 2 unités de sang a été nécessaire; 4) une intervention médicale ou chirurgicale importante a dû être réalisée; ou 5) l'hémorragie a conduit à la mort.

Trois des accidents hémorragiques majeurs qui se sont produits entre le 1er et le 21e jour se sont révélés mortels; il s'agissait dans les 3 cas d'une hémorragie digestive (2 patients du groupe Fragmin et 1 patient du groupe placebo). Deux cas de mortalité ont été relevés après le 21e jour : 1 patient du groupe placebo a succombé à une hémorragie sous-arachnoïdienne ayant débuté le 55e jour, et 1 patient est mort le 71e jour (2 mois après avoir reçu sa dernière dose de Fragmin) d'un hématome sous-dural.

Tableau 13 – Autres effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie non immunitaire légère et réversible	Courant
	Œdème angioneurotique	Rare
Affections hépatobiliaires	Élévation transitoire des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT)*	Courant
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes**	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées, réactions allergiques et nécrose cutanée	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'injection	Courant
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	Hématome rachidien ou péridural	Inconnue

* Non corrélée avec quelque effet à long terme sur la fonction hépatique

** En cas de réactions allergiques localisées ou généralisées, il faut cesser le traitement par Fragmin.

Anticoagulation pour hémodialyse et hémofiltration

Insuffisance rénale chronique, aucun autre risque connu d'hémorragie :

Lors d'une étude évaluant un schéma posologique modifié de Fragmin autorisant l'ajustement de la dose, menée auprès de 152 patients subissant chaque semaine 3 ou 4 séances d'hémodialyse d'au plus 4 heures chacune (maximum de 20 séances en cours d'étude), aucune hémorragie grave ni aucun décès n'ont été signalés. Tous les patients ont d'abord reçu un bolus de 5000 UI. Au besoin, la dose pouvait être ajustée par paliers de 500 UI ou de 1000 UI d'une séance à l'autre, en cas de coagulation ou d'hémorragie. On a signalé un cas (0,7 %) de saignement bénin, mais d'importance clinique, et 38 patients (25 %) ont présenté des saignements légers.

En tout, 218 effets indésirables (toutes causes confondues) ont été signalés pendant l'étude; 95 (62,5 %) des 152 patients en ont présenté au moins un. L'effet indésirable lié au traitement le plus souvent signalé a été l'hémorragie au siège d'une fistule artérioveineuse (n = 15; 9,9 %). On a rapporté une hémorragie survenant après l'intervention chez 6 patients (3,9 %), et une contusion chez 5 patients (3,3 %). Selon l'investigateur, ces effets indésirables étaient liés au médicament à l'étude.

Effets sur le squelette

Il a été signalé que l'utilisation prolongée d'HBPM était associée au développement d'ostéopénie.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Dans le cadre d'une étude de 3 mois (FRAG-A001-201) menée auprès de 38 enfants (atteints ou non de cancer) présentant une thromboembolie veineuse symptomatique, 19 (50,0 %) patients ont eu 53 effets indésirables liés au traitement. Les effets indésirables le plus souvent signalés (dans plus de 10 % des cas) ont été les suivants : ecchymose au point d'injection (30 %), contusion (12 %) et épistaxis (10 %). Une hémorragie grave (hématome intestinal) est survenue chez 1 patient (2 %). Au total, 12 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, le plus souvent à cause d'une thrombocytopénie (4 %).

On ignore les effets à long terme du traitement par Fragmin chez les enfants, y compris les effets sur la croissance et le métabolisme osseux.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables peu fréquents du médicament.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables peu fréquents du médicament chez les enfants.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

On ne dispose pas de données sur les résultats anormaux aux analyses de laboratoire.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance :

Tableau 14 – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie à médiation immunitaire sévère provoquée par l'héparine (type II, associée ou non à des complications thrombotiques), *voir* Système sanguin et lymphatique, Plaquettes/thrombocytopénie	Rare
	Thrombocytopénie	Inconnue
	Thrombocythémie	Inconnue
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité	Peu courant
	Réactions anaphylactiques	Rare

	Urticaire	Peu courant
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée Alopécie	Très rare Common
	Éruptions cutanées Prurit Érythème	Inconnue Peu courant Peu courant
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hémorragies rétropéritonéales* Hémorragies digestives* Hémorragies intracrâniennes* Hémorragies (autre site)	Très rare Inconnue Inconnue Courant
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	Hématome rachidien ou péridural	Inconnue
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hyperkaliémie	Fréquent

* parfois mortelles

Enfants : Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les patients de moins de 18 ans ont été les suivants : thrombocytopénie, hémorragie, erreur d'administration du médicament, thrombose et alopécie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On ne dispose pas d'un aperçu des interactions médicamenteuses.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements individuels n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Fragmin à des patients qui reçoivent des anticoagulants oraux, des antiplaquettaires, des AINS, des agents thrombolytiques ou du dextran, à cause du risque accru d'hémorragie. L'acide acétylsalicylique (AAS), sauf lorsqu'il est contre-indiqué, est recommandé chez les patients traités pour une angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q (*voir* **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** *et* **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Étant donné que les AINS et que l'AAS prescrit en tant qu'analgésique/anti-inflammatoire (c'est-à-dire à dose élevée) ont pour effet de réduire la production de prostaglandines vasodilatatrices et, par conséquent, le débit sanguin rénal et l'excrétion rénale, on doit faire preuve de prudence quand on administre la daltéparine en concomitance avec un AINS ou de l'AAS à dose élevée à des patients atteints d'insuffisance rénale.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Fragmin est une HBPM ayant des propriétés antithrombotiques. Il agit en potentialisant l'activité de l'antithrombine III qui inhibe la formation de la thrombine et du facteur Xa. Toutefois, il potentialise de préférence l'inhibition du facteur Xa, ne provoquant qu'une faible augmentation du temps de coagulation, c.-à-d. du TCA. La daltéparine sodique se compose de molécules munies ou non d'un pentasaccharide de caractère particulier, le site de liaison à l'antithrombine, qui est essentiel à sa liaison de forte affinité à l'antithrombine (ATIII), une protéine plasmatique.

10.2 Pharmacodynamie

L'injection de Fragmin à des doses allant jusqu'à 10 000 UI (anti-Xa) administrées par voie s.-c. au moyen d'une dose unique ou de deux doses de 5000 UI, à 12 heures d'intervalle, à des sujets en bonne santé, n'a pas modifié les tests d'agrégation plaquettaire, les tests de la fibrinolyse et les tests globaux de coagulation, comme le temps de prothrombine, le temps de thrombine et le TCA. L'administration par voie s.-c. de doses de 5000 UI de Fragmin, 2 fois par jour, durant 7 jours consécutifs à des patients subissant une chirurgie abdominale n'a pas modifié de façon marquée le TCA, le facteur plaquettaire 4 (FP4) ni la lipoprotéine-lipase.

L'activité spécifique de Fragmin correspond à celle de l'héparine non fractionnée (en ce qui concerne l'activité anti-Xa), mais a moins d'effet sur le TCA. Dans le cas de Fragmin, seules des doses élevées entraînent un allongement perceptible du TCA; la mesure du TCA ne peut donc servir que d'indicateur de surdosage. Par ailleurs, l'activité anti-Xa plasmatique du produit sert à en estimer l'effet coagulant et à en déterminer la posologie. La puissance de Fragmin s'exprime en unités internationales (UI) anti-Xa.

L'activité spécifique de Fragmin sur le facteur Xa (par mesure de l'anti-facteur Xa en UI/mg) est de 130, et son activité spécifique sur le facteur IIa (par mesure de l'anti-facteur IIa en UI/mg) est de 58. Le rapport entre l'activité anti-Xa et l'activité anti-IIa de Fragmin est de 2,2 (celui de l'héparine non fractionnée est de 1).

La daltéparine sodique a un effet moins prononcé sur la fonction et l'adhésion des plaquettes que l'héparine; par conséquent, son effet sur l'hémostase primaire est peu important. L'héparinothérapie épuise les réserves en facteur plaquettaire 4 (FP 4), alors que l'effet de la daltéparine sodique est bien moindre à cet égard. Fragmin est également associé à une augmentation des acides gras libres et de l'activité de la lipoprotéine-lipase plasmatique moindre que l'héparine. L'administration de Fragmin semble provoquer une hausse transitoire des transaminases hépatiques au même degré que l'héparine. On n'a signalé qu'un seul cas où le taux n'est pas revenu à la normale après l'interruption du traitement. Le taux s'est néanmoins normalisé après 2 semaines.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 15 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la daltéparine sodique injectable chez l'adulte

	C_{max}	T_{max}	$T_{1/2}$ (min)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
120 UI/kg i.v.	2,2 ± 0,3 UI/mL	s.o.	119 ± 17 min	392 ± 68,6 UI*min/mL	20,5 ± 2,5 mL/min	3,4 ± 0,5 L
120 UI/kg s.-c.	0,6 ± 0,1 UI/mL	4 heures	228 ± 40 min	339 ± 49,5 UI*min/mL	s.o.	s.o.

Absorption

La biodisponibilité absolue de Fragmin mesurée par l'activité anti-facteur Xa après son administration par voie s.-c. est de 87 ± 6 %. Comparativement à l'héparine, Fragmin est bien absorbé après son administration s.-c. La concentration plasmatique de daltéparine sodique à la suite de son administration s.-c. est facile à prévoir en raison du lien direct entre la dose administrée et l'activité anti-facteur Xa dans le plasma. L'augmentation de la dose de 2500 UI à 10 000 UI a entraîné une augmentation globale de l'ASC d'activité anti-facteur Xa, qui était proportionnellement supérieure d'environ un tiers. En ce qui concerne le schéma posologique biquotidien de Fragmin (100 UI/kg/12 heures), l'état d'équilibre est atteint après 2 à 4 injections s.-c. (de 24 à 48 heures).

Distribution

Il a été établi que le volume de distribution de Fragmin équivaut à environ 3 litres (de 40 à 60 mL/kg).

Les études par radiomarquage chez l'animal ont démontré que la distribution de Fragmin est semblable, que la dose soit administrée par voie i.v. ou s.-c.

Métabolisme

Après l'administration intraveineuse de doses de 40, de 60 et de 120 UI/kg, la demi-vie plasmatique moyenne était de 2,1 ± 0,3 heure, de 2,3 ± 0,4 heure et de 2,0 ± 0,3 heure, respectivement, c'est-à-dire qu'elle était 2 fois plus longue que celle de l'héparine. La demi-vie après l'administration s.-c. de Fragmin à des doses de 2500, de 5000 et de 10 000 UI (anti-Xa) était de 3,4, de 3,3 et de 3,9 heures, respectivement. Des demi-vies plasmatiques plus longues ont été observées après l'administration d'injections s.-c., probablement à cause d'un retard d'absorption.

Élimination

La daltéparine est excrétée principalement par les reins. Toutefois l'activité biologique des fragments éliminés par voie rénale n'est pas bien caractérisée. Après 72 heures, environ 70 % de la dose radiomarquée de Fragmin sont excrétés dans les urines, mais moins de 5 % de l'activité anti-Xa sont décelés dans les urines. La clairance plasmatique moyenne de l'activité anti-facteur Xa de la daltéparine chez des volontaires en bonne santé après l'administration en bolus i.v. uniques de 120 UI/kg était de 20,5 ± 2,45 mL/min. La daltéparine sodique, contrairement à l'héparine, ne s'élimine pas par un mécanisme saturable; la demi-vie d'élimination est donc indépendante de la dose.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants :** Une étude prospective réalisée par Nohe et ses collaborateurs a évalué l'efficacité, l'innocuité et le lien inversement proportionnel à l'âge de la dose de daltéparine nécessaire à

l'atteinte du seuil thérapeutique de l'activité anti-Xa plasmatique chez 48 enfants (du prématuré né à 31 semaines à l'âge de 18 ans) atteints de thrombose artérielle ou veineuse. Quatre heures après l'administration de la dose, les concentrations d'anti-Xa ont été corrigées de 0,2 à 0,4 UI/mL pour la prophylaxie et de 0,4 à 1,0 UI/mL pour le traitement. La durée de ce dernier a été de 3 à 6 mois. Dix des patients qui ont reçu la daltéparine (95 ± 52 UI/kg, 1 fois par jour par voie s.-c.) en thromboprophylaxie n'ont pas subi d'accidents thromboemboliques. La dose administrée pour le traitement antithrombotique était de 129 ± 43 UI/kg 1 fois par jour par voie s.-c. Parmi les 23 patients qui ont reçu la daltéparine comme traitement antithrombotique primaire, une reperméabilisation complète a été observée chez 7 (30 %) d'entre eux et une reperméabilisation partielle chez 7 autres (30 %); chez les 9 sujets (40 %) restants, il n'y a pas eu de reperméabilisation. Chez les 8 patients qui ont reçu la daltéparine comme traitement antithrombotique secondaire après une thrombolyse réussie, la reperméabilisation a été soit maintenue, soit améliorée. On n'a pas observé de reperméabilisation chez les 5 patients qui ont reçu la daltéparine après l'échec de la thrombolyse. De légers saignements ont été signalés chez 2 des 48 enfants (4 %); ils se sont résorbés après réduction de la dose.

L'étude FRAG-A001-201 était un essai clinique sans insu, multicentrique, de phase II visant à déterminer le schéma posologique biquotidien recommandé de daltéparine (administration s.-c. à 12 heures d'intervalle), en fonction de l'âge, pour atteindre les concentrations thérapeutiques d'anti-Xa (de 0,5 à 1,0 UI/mL) 4 heures (± 1 h) après l'administration de la dose. En tout, 38 enfants atteints (n = 26) ou non (n = 12) de cancer ont reçu la daltéparine pendant un maximum de 3 mois comme traitement et comme prophylaxie secondaire de la thromboembolie veineuse, aux doses de départ définies pour 5 groupes d'âge (tableau 16). Chez tous les patients, la dose a été modifiée à la hausse ou à la baisse par paliers de 25 UI/kg pour atteindre de 0,5 à 1,0 UI/mL pendant la période d'ajustement posologique de 7 jours. Au total, 26 patients ont terminé l'étude et 12 ont arrêté prématurément le traitement (4, à cause d'effets indésirables, 3 ont refusé de poursuivre le traitement et 5 ont abandonné le traitement pour d'autres raisons). À la fin de l'étude, 21 (61,8 %) patients ont obtenu une résolution de la thromboembolie veineuse admissible; il y a eu une régression chez 7 (20,6 %) patients, 2 (5,9 %) patients ne présentaient aucun changement, aucun cas d'aggravation n'a été observé et 4 (11,8 %) patients n'ont fourni aucune donnée aux fins de cette analyse. En outre, 1 (2,9 %) patient a subi une nouvelle thromboembolie veineuse au cours de l'étude. Aucun des patients n'a reçu un traitement concomitant par des agonistes de la vitamine K.

Des données supplémentaires sur la dose de daltéparine nécessaire pour atteindre la concentration thérapeutique d'anti-Xa ont été obtenues dans le cadre de l'étude Kids-DOTT et d'une étude de la clinique Mayo; les recommandations posologiques étaient comparables. Les doses médianes de daltéparine (UI/kg) nécessaires pour obtenir les concentrations thérapeutiques d'anti-Xa par groupe d'âge sont présentées au tableau 16. Dans l'étude FRAG-A001-201, le temps écoulé avant d'atteindre la concentration thérapeutique d'anti-Xa durant la période d'ajustement posologique était d'environ 4 jours pour les patients âgés < 8 ans et de 2 jours pour les patients âgés ≥ 8 ans.

Tableau 16 – Doses médianes de daltéparine (UI/kg) associées aux concentrations thérapeutiques d'anti-Xa (de 0,5 à 1,0 UI/mL) par groupe d'âge (N = 91)

Groupes d'âge	n	Dose médiane[a] (min.-max. en UI/kg)
de 2 semaines à < 8 semaines	6	236,4 (de 133,0 à 307,9)
de ≥ 8 semaines à < 2 ans	14	180,5 (de 104,8 à 272,7)
de ≥ 2 ans à < 8 ans	15	135,0 (de 104,4 à 195,8)
de ≥ 8 ans à < 12 ans	12	125,0 (de 123,8 à 160,3)
de ≥ 12 ans à < 19 ans	44	115,8 (de 43,1 à 232,0)

a. Données groupées de l'étude FRAG-A001-201, de l'étude Kids-DOTT (*J Thromb Haemost.* 2014. 12:1822) et de l'étude de la clinique Mayo (*Thromb Res.* 2015; 136:229). Les doses de départ étaient les suivantes : étude de la clinique Mayo : 100 UI/kg 2 fois par jour ou 200 UI/kg 1 fois par jour / étude Kids-DOTT : patients âgés de 0 à < 1 an : 150 UI/kg 2 fois par jour; patients âgés de 1 an à < 13 ans : 125 UI/kg 2 fois par jour; patients âgés de 13 ans à < 21 ans : 100 UI/kg 2 fois par jour / étude FRAG-A001-201 : patients âgés de 0 à < 8 semaines : 125 UI/kg toutes les 12 heures; patients âgés de ≥ 8 semaines à < 2 ans : 150 UI/kg toutes les 12 heures; patients âgés de ≥ 2 ans à < 8 ans : 125 UI/kg toutes les 12 heures; patients âgés de ≥ 8 ans à < 12 ans : 125 UI/kg toutes les 12 heures; patients âgés de ≥ 12 ans à < 19 ans : 100 UI/kg toutes les 12 heures.

- **Femmes enceintes ou qui allaitent :** Dans un essai prospectif (étude EThIG), 810 femmes enceintes ont été assignées à l'une des trois stratégies posologiques décrites ci-après, en fonction de facteurs de risque prédéfinis liés à leurs antécédents de thromboembolie veineuse et à leur degré de thrombophilie. Les femmes à faible risque (groupe I) ont reçu 50 à 100 UI de daltéparine/kg/jour pendant 14 jours, après l'accouchement. Les femmes à risque élevé (groupe II) ou très élevé (groupe III) ont reçu de la daltéparine du début de l'étude jusqu'à 6 semaines après l'accouchement (50 à 100 UI et 100 à 200 UI/kg/jour, respectivement). Une thromboembolie veineuse symptomatique est survenue chez 5 femmes (0,6 %; IC à 95 % : de 0,2 à 1,5 %). Il n'y a eu aucune manifestation dans le groupe I. Trois femmes du groupe II (2 avant l'accouchement et 1, après) de même que 2 femmes du groupe III (après l'accouchement dans les 2 cas) ont présenté une thromboembolie veineuse. Des hémorragies considérées comme graves sont survenues à 24 reprises (3,0 %, IC à 95 % : de 1,9 à 4,4 %) chez 22 femmes (2,7 %, IC à 95 % : de 1,8 à 4,2 %), mais aucune n'a été mortelle. On a observé une thrombocytopénie chez 18 femmes (2,2 %; IC à 95 % : de 1,4 à 3,6 %), sans que celle-ci ne présente les caractéristiques cliniques ou microbiologiques de la thrombocytopénie provoquée par l'héparine.

- **Insuffisance rénale :** Chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse, la demi-vie terminale moyenne de l'activité anti-Xa après une dose unique de 5000 UI de Fragmin par voie i.v. était de 5,7 ± 2,0 heures, ce qui est considérablement plus long que les valeurs observées chez des volontaires en bonne santé; on peut donc s'attendre à une accumulation plus importante chez ces patients (*voir* **Fonction rénale** *et* Utilisation chez les patients dont la fonction rénale est altérée).

  Dans une étude de cohortes multicentrique et prospective menée sans insu (essai DIRECT) auprès de patients atteints d'insuffisance rénale sévère, aiguë ou chronique, ou traités par dialyse, se trouvant dans un état critique (clairance moyenne de la créatinine de 18,9 mL/min), 138 patients admissibles ont reçu au moins une dose de 5000 UI de daltéparine par voie sous-

cutanée 1 fois par jour à titre de thromboprophylaxie. La médiane de la durée du traitement par la daltéparine a été de 7 jours. Deux fois par semaine, on a mesuré la concentration minimale d'anti-Xa, 20 heures après l'administration de la dose, afin d'évaluer la bioaccumulation du médicament (que l'on a définie comme correspondant à une concentration d'anti-Xa > 0,40 UI/mL). Aucun patient (0 %; IC à 95 % : de 0 à 3,0) n'a présenté de bioaccumulation pendant cette étude. Les concentrations maximales d'anti-Xa ont varié entre 0,29 UI/mL et 0,34 UI/mL, et les concentrations minimales ont été inférieures à la limite de détection (< 0,06 UI/mL). Les concentrations maximales d'anti-Xa correspondaient aux concentrations prophylactiques maximales d'anticoagulation de 0,20 à 0,40 UI/mL observées chez d'autres patients hospitalisés pour une maladie ou une chirurgie.

- **Obésité :** Dans une étude de cohortes prospective, 37 patients ayant un excès de poids ont été répartis a priori en 3 catégories en fonction de leur surpoids (par rapport à leur poids idéal) : (A) surpoids de 20 % ou moins (n = 13); (B) surpoids de 20 à 40 % (n = 14); et (C) surpoids de plus de 40 % (n = 10). Tous les patients ayant une concentration sérique de créatinine < 150 µmol/L ont reçu, 1 fois par jour pendant au moins 5 jours, une dose de 200 UI/kg de daltéparine sodique calculée en fonction de leur poids réel, administrée par voie sous-cutanée, pour le traitement d'une TVP ou d'une embolie pulmonaire. On a mesuré la concentration maximale d'anti-Xa 3 à 4 heures après l'injection du 3e jour et la concentration minimale d'anti-Xa immédiatement avant l'injection des 3e et 5e jours. La dose quotidienne moyenne de daltéparine dans les groupes A, B et C a été de 14 030 UI, 17 646 UI et 23 565 UI, respectivement. La concentration maximale moyenne (É.T.) d'anti-Xa mesurée le 3e jour a été de 1,01 (0,20) UI/mL, de 0,97 (0,21) UI/mL et de 1,12 (0,22) UI/mL dans les groupes A, B et C, respectivement. La concentration minimale moyenne (É.T.) d'anti-Xa mesurée le 3e jour a été de 0,12 (0,05) UI/mL, de 0,11 (0,03) UI/mL et de 0,11 (0,03) UI/mL dans les groupes A, B et C, respectivement. Les concentrations minimales d'anti-Xa mesurées le 5e jour ont été comparables. On n'a observé ni thromboembolie, ni complication hémorragique pendant ce traitement par la daltéparine.
- **Patients aux soins intensifs :** On a comparé, lors d'une vaste étude multicentrique et internationale avec répartition aléatoire, l'effet thromboprophylactique de la daltéparine à 5000 UI 1 fois par jour à celui de l'héparine non fractionnée (HNF) à 5000 UI deux fois par jour chez 3746 patients gravement malades ou devant subir une intervention chirurgicale ayant été admis aux soins intensifs. Le paramètre d'évaluation principal était la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale de la jambe, diagnostiquée par échographie de compression périodique. La durée médiane du traitement à l'étude a été de 7 jours dans les deux groupes. La fréquence de TVP proximale s'est inscrite à 5,1 % sous daltéparine et à 5,8 % sous HNF. La proportion de patients ayant subi une embolie pulmonaire a été de 1,3 % dans le groupe daltéparine et de 2,3 % dans le groupe HNF. Les taux d'hémorragie majeure et de décès à l'hôpital ont été de 5,5 % et de 22,1 % avec la daltéparine, comparativement à 5,6 % et à 24,5 % avec l'HNF. Parmi ces paramètres, le seul dont le taux a différé de façon statistiquement significative entre les deux groupes est l'embolie pulmonaire.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante, de 15 à 30 °C.

La fiole à doses multiples de 25 000 UI/mL doit être utilisée dans les 2 semaines qui suivent sa perforation initiale.

Suivez les recommandations d'usage pour jeter la seringue préremplie avec protecteur d'aiguille.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas enlever les petites bulles d'air présentes dans la seringue préremplie avant de faire l'injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

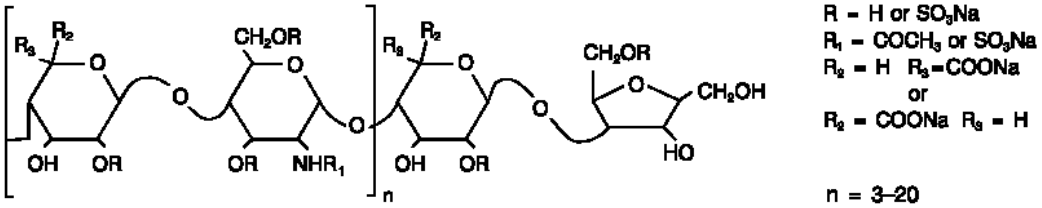
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : daltéparine sodique

Nom chimique : Sel sodique d'une héparine dépolymérisée obtenue par dégradation, par de l'acide nitreux, de l'héparine extraite de la muqueuse intestinale de porc. La majorité des composantes présentent, à l'extrémité non réductrice de leur chaîne, une structure acide 2-*O*-sulfo-α-L-ido-pyrano-suronique et, à l'extrémité réductrice, une structure 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol. Le degré de sulfatation est de 2 à 2,5 par unité disaccharidique (teneur en soufre d'environ 11 %).

Formule moléculaire et masse moléculaire : Fragmin se compose de chaînes polysaccharidiques sulfatées qui sont fortement acides et dont le poids moléculaire moyen est de 6000 daltons; le poids moléculaire d'environ 90 % des chaînes se situe entre 2000 et 9000.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou jaunâtre. La daltéparine sodique est soluble dans l'eau. pH (solution à 1 % p/p) : 5,0 à 7,5.

Caractéristiques du produit : La daltéparine sodique s'obtient par dépolymérisation, contrôlée au moyen d'acide nitreux, de l'héparine sodique extraite de la muqueuse intestinale du porc; cette étape est suivie d'un procédé de purification par chromatographie. Elle se compose de chaînes polysaccharidiques sulfatées qui sont fortement acides (oligosaccharide, contenant des résidus 2,5-anhydro-D-mannitol comme groupes terminaux) et dont le poids moléculaire moyen est de 5000 daltons; le poids moléculaire d'environ 90 % des chaînes se situe entre 2000 et 9000 daltons. Distribution du poids moléculaire :

< 3000 daltons	3,0-15 %
3000-8000 daltons	65,0-78,0 %
> 8000 daltons	14,0-26,0 %

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Thromboprophylaxie dans le cadre d'une intervention chirurgicale

Tableau 17 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la thromboprophylaxie dans le cadre d'une intervention chirurgicale

N° d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 1	Étude unicentrique à double insu visant à comparer Fragmin à l'héparine	Patients devant subir une arthro-plastie de la hanche	Fragmin, 5000 UI 1 f.p.j., par voie s.-c., à compter de la veille de la chirurgie, ou Héparine, 5000 UI 3 f.p.j., par voie s.-c., à compter du matin de la chirurgie Dans les 2 groupes, le traitement s'est poursuivi durant une période pouvant aller jusqu'à 9 jours après l'intervention.	140 patients admis, 139 traités 136 patients ont subi une intervention, soit 67 sous Fragmin et 69 sous héparine	69 ans (42-87)	58,8 % de fem-mes

Étude 2	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire : administration après l'intervention Comparaison entre Fragmin et la warfarine	Patients ayant subi une arthroplastie de la hanche	3 groupes de traitement : 1) Fragmin, 2500 UI, par voie s.-c., commençant dans les 2 h précédant l'intervention, puis Fragmin, 2500 UI, par voie s.-c., au moins 4 h (6,6 ± 2,3 h) après l'intervention. Ensuite, 5000 UI, 1 f.p.j., par voie s.-c., le 1er jour après l'intervention. 2) Fragmin, 2500 UI, par voie s.-c., au moins 4 h (6,6 ± 2,4 h) après l'intervention seulement. Puis, 5000 UI, 1 f.p.j., par voie s.-c., le 1er jour après l'intervention. 3) Warfarine sodique la veille de l'intervention, puis administration quotidienne à une dose permettant d'atteindre un RIN entre 2,0 et 3,0. Dans tous les groupes, le traitement s'est poursuivi durant 4 à 8 jours après l'intervention; les patients ont ensuite subi une phlébographie bilatérale.	1501 patients admis, 1472 traités 1) 496 (1re dose de Fragmin reçue avant l'intervention) 2) 487 (1re dose de Fragmin reçue après l'intervention) 3) 489 sous warfarine sodique 94,4 % de race blanche	63 ans (18-91)	51,8 % de femmes

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 3	2 essais cliniques comparatifs menés à double insu avec répartition aléatoire	Patients devant subir une chirurgie abdominale majeure Les patients à risque sont âgés de plus de 40 ans, sont obèses, doivent subir une intervention durant plus de 30 minutes sous anesthésie générale ou présentent d'autres facteurs de risque tels qu'un cancer ou des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.	Fragmin, 1 f.p.j., par voie s.-c., commençant avant l'intervention et se poursuivant durant 5 à 10 jours après l'intervention	204 patients traités : 102 sous Fragmin, 102 sous placebo	64 ans (40-98)	54,9 % de femmes
Étude 4				391 patients traités : 195 sous Fragmin, 196 sous héparine	59 ans (30-88)	51,9 % de femmes

Résultats de l'étude 1

D'après l'analyse selon l'intention de traiter, la fréquence de la TVP proximale était significativement moins élevée chez les patients traités par Fragmin (daltéparine sodique injectable) que chez les patients sous héparine (6/67 vs 18/69; $p = 0,012$). Par ailleurs, la fréquence d'embolie pulmonaire dépistée par scintigraphie pulmonaire était aussi significativement moins élevée dans le groupe Fragmin (9/67 vs 19/69; $p = 0,032$).

Résultats de l'étude 2

Parmi ceux dont le phlébogramme était interprétable, la fréquence de thrombose veineuse profonde (toutes formes confondues) chez les patients ayant reçu Fragmin avant ou après l'intervention chirurgicale, ou la warfarine, s'est établie à 36 cas (10,7 %) sur 337, 44 cas (13,1 %) sur 336 et 81 cas (24 %) sur 338, respectivement ($p < 0,001$ pour Fragmin [administré avant ou après l'intervention] vs la warfarine; pour la TVP proximale, les valeurs se sont établies comme suit : 3 cas (0,8 %) sur 354, 3 cas (0,8 %) sur 358 et 11 cas (3,0 %) sur 363 ($p = 0,04$ et $p = 0,03$, respectivement, pour Fragmin administré avant et après l'intervention, vs la warfarine).

Résultats des études 3 et 4

Fragmin a réduit le risque de thrombose veineuse profonde chez les patients exposés à des complications thromboemboliques. Comme le montrent les tableaux ci-dessous, Fragmin, administré à raison de 2500 UI, s'est révélé supérieur au placebo et semblable à l'héparine pour ce qui est de réduire le risque de thrombose veineuse profonde.

Tableau 18 – Efficacité de Fragmin utilisé en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde après une chirurgie abdominale

Indication	**Schéma posologique**	
	Fragmin **2500 UI, 1 f.p.j., voie s.-c.**	**Placebo** **1 f.p.j., voie s.-c.**
Ensemble des patients traités ayant subi une chirurgie abdominale	102	102
Échec du traitement chez les patients évaluables		
Nombre total de manifestations thromboemboliques	4/91 (4,4 %)[1]	16/91 (17,6 %)
TVP proximale	0	5/91 (5,5 %)
TVP distale	4/91 (4,4 %)	11/91 (12,1 %)
Embolie pulmonaire	0	2/91 (2,2 %)[2]

1. $p = 0,008$

2. Les 2 patients ont également présenté une thrombose veineuse profonde, 1 proximale et 1 distale.

Tableau 19 – Efficacité de Fragmin utilisé en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde après une chirurgie abdominale

Indication	Schéma posologique	
	Fragmin **2500 UI, 1 f.p.j., voie s.-c.**	**Héparine** **5000 UI, 2 f.p.j., voie s.-c.**
Ensemble des patients traités ayant subi une chirurgie abdominale	195	196
Échec du traitement chez les patients évaluables		
Nombre total de manifestations thromboemboliques	7/178 (3,9 %)[1]	7/174 (4,0 %)
TVP proximale	3/178 (1,7 %)	4/174 (2,3 %)
TVP distale	3/178 (1,7 %)	3/174 (1,7 %)
Embolie pulmonaire	1/178 (0,6 %)	0

1. p = 0,74

Une étude publiée a comparé un traitement de 28 jours par Fragmin à un traitement de 7 jours administré à la suite d'une chirurgie abdominale majeure. Au total, 590 patients y ont pris part; 427 d'entre eux ont été répartis aléatoirement et ont reçu le traitement à l'étude pendant au moins une journée, et 343 ont atteint un critère d'évaluation. La thromboembolie veineuse confirmée objectivement entre le 7e et le 28e jour après l'intervention constituait le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Le 28e jour, tous les patients ont subi une phlébographie bilatérale. L'incidence cumulative de thromboembolie veineuse a été de 16,3 % (29/178 patients) avec le traitement de 7 jours par Fragmin et de 7,3 % (12/165) avec le traitement de 28 jours par Fragmin.

Le nombre d'accidents hémorragiques n'a pas augmenté avec la prolongation du traitement : 4 des 222 patients (1,8 %) du groupe sous thromboprophylaxie de courte durée et un seul des 205 patients (0,5 %) recevant la thromboprophylaxie prolongée ont présenté une hémorragie majeure.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP)

Tableau 20 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement de la TVP

N° d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude comparative à double insu avec répartition aléatoire	Thrombose veineuse profonde confirmée par phlébographie	Administration par voie s.-c. toutes les 12 heures, durant au moins 5 jours Dose initiale réglée en vue d'atteindre un taux d'anti-facteur Xa de 0,5 à 0,8 UI/mL, réglage le 2e jour ou plus tard selon l'activité anti-Xa plasmatique Fragmin : dose initiale moyenne de 87 UI/kg; dose réglée de 90 UI/kg (c.-à-d. 4000 à 10 000 UI) Héparine : dose initiale moyenne de 170 UI/kg; dose réglée de 219 UI/kg (c.-à-d. 8000 à 20 000 UI) Le traitement par la warfarine a été amorcé le jour de l'admission à l'étude.	54 patients 28 sous Fragmin, 26 sous héparine	61,5 ans	57,4 % d'hommes

Utilisés dans le traitement de la thrombose veineuse profonde, Fragmin et l'héparine administrés par voie s.-c. se sont révélés aussi sûrs et efficaces l'un que l'autre. Les réglages posologiques ont été plus nombreux dans le groupe héparine. La douleur à la jambe est disparue plus rapidement chez les patients traités par Fragmin.

Traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer

Tableau 21 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer

N° d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1	Étude comparative avec agent actif, sans insu, avec répartition aléatoire et groupe parallèle, menée dans 48 centres	Patients cancéreux atteints de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire nouvellement diagnostiquées et confirmées par un examen objectif	Fragmin : 6 mois – (200 UI/kg, par voie s.-c., 1 f.p.j. durant 1 mois, puis environ 150 UI/kg, par voie s.-c., 1 f.p.j. durant 5 mois) ou Fragmin : administration durant au moins 5 jours à raison de 200 UI/kg, 1 f.p.j., par voie s.-c. et anticoagulothérapie orale simultanée (dérivés coumariniques) à l'aide d'un antagoniste de la vitamine K. L'anticoagulothérapie a été maintenue durant 6 mois et réglée en vue d'atteindre un RIN entre 2,0 et 3,0.	676 patients Fragmin : 338 (53,3 % ont participé jusqu'à la fin) Anticoagulothérapie orale : 339 (48,7 % ont participé jusqu'à la fin)	64 ans	51,5 % de femmes

Au total, 27 patients (8,0 %) du groupe expérimental et 53 patients (15,7 %) du groupe témoin ont présenté à au moins une occasion une thrombose veineuse profonde symptomatique et/ou une embolie pulmonaire confirmées au cours de la période d'étude de 6 mois. Au sein de la population en intention de traiter, on a obtenu au chapitre de la principale comparaison – soit la probabilité cumulative d'une première récurrence de thrombose veineuse profonde au cours de la période d'étude de 6 mois – un résultat hautement significatif sur le plan statistique (test logarithmique par rang bilatéral, p = 0,0017) en faveur du schéma expérimental. La probabilité cumulative estimée de récurrence après 6 mois a diminué, passant de 0,172 (groupe témoin) à 0,087 (groupe expérimental),

ce qui témoigne d'une réduction de 52 % du risque relatif de thromboembolie veineuse (RR = 0,48; IC à 95 % , de 0,30 à 0,77; test de vraisemblance, *p* = 0,0016).

Cardiopathies ischémiques instables, c'est-à-dire angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q

Tableau 22 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur les cardiopathies ischémiques instables

N° d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 1	Étude comparative avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Patients ayant présenté récemment une angine instable avec modifications à l'ECG ou un infarctus du myocarde sans onde Q L'angine instable a été définie comme étant strictement une angine accompagnée de modifications à l'ECG	Fragmin : 120 UI/kg, toutes les 12 h, par voie s.-c. Placebo : toutes les 12 h, par voie s.-c. En l'absence de contre-indication : administration concomitante d'aspirine (75 mg, 1 f.p.j.) et de bêtabloquants Le traitement a été amorcé dans les 72 h ayant suivi la manifestation (dans les 24 h, dans la majorité des cas) et s'est poursuivi durant 5 à 8 jours	1506 patients admis et traités 746 sous Fragmin; 760 sous placebo 99,7 % de race blanche	68 ans (40-90)	63,9 % d'hom-mes

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 2	Essai comparatif avec répartition aléatoire visant à évaluer le traitement prolongé par Fragmin	Patients ayant présenté récemment une angine instable avec modifications à l'ECG ou un infarctus du myocarde sans onde Q	Fragmin : 120 UI/kg, toutes les 12 h, par voie s.-c., ou Héparine : dose adaptée en fonction du temps de céphaline activée En l'absence de contre-indication : administration concomitante d'aspirine (de 100 à 165 mg par jour) La durée du traitement a été de 1 semaine (de 5 à 8 jours)	1499 patients admis; 1482 patients traités 751 sous Fragmin; 731 sous héparine 96,0 % de race blanche	64 ans (25-92)	64,2 % d'hom-mes

Résultats de l'étude 1 : La fréquence globale des 2 manifestations constituant le paramètre principal, soit la mort ou l'infarctus du myocarde, était moins élevée pour Fragmin que pour le placebo 6 jours après le début du traitement. Ces résultats ont été observés dans le cadre d'une analyse réunissant tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire et d'un traitement. La fréquence globale des manifestations représentant le paramètre secondaire (mort, infarctus du myocarde, administration i.v. d'héparine ou de nitroglycérine et revascularisation) était également moins élevée dans le groupe Fragmin que dans le groupe placebo (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 23 – Efficacité de Fragmin utilisé en prophylaxie des complications ischémiques en présence d'une angine instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q

Indication	Schéma posologique	
	Fragmin 120 UI/kg, toutes les 12 h, voie s.-c.	Placebo Toutes les 12 h, voie s.-c.
Tous les patients présentant une angine instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q ayant été traités	746	760
Paramètre principal, évaluation le 6e jour Mort, infarctus du myocarde	13/741 (1,8 %)[1]	36/757 (4,8 %)
Paramètre secondaire, évaluation le 6e jour Mort, infarctus du myocarde, administration i.v. d'héparine ou de nitroglycérine, revascularisation	59/739 (8,0 %)[1]	106/756 (14,0 %)

1. *p* = 0,001

Résultats de l'étude 2 : La fréquence des 3 manifestations composant le paramètre d'évaluation, soit la mort, l'infarctus du myocarde ou l'angine récurrente, au cours de ce traitement de 1 semaine (de 5 à 8 jours) s'est établie à 9,3 % pour Fragmin et à 7,6 % pour l'héparine (*p* = 0,323).

Réduction de la thrombose veineuse profonde chez des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite au cours d'une affection aiguë

Tableau 24 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la réduction de la thrombose veineuse profonde chez des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite au cours d'une affection aiguë

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 1	Essai comparatif avec placebo, multicen-trique, à double insu, avec répartition aléatoire	Thrombose veineuse profonde chez des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite	Fragmin : 5000 UI ou placebo, par voie s.-c., 1 f.p.j., du 1er au 14e jour de l'étude	3681 patients admis et traités 1848 sous Fragmin; 1833 sous placebo 92,1 % de race blanche	69 ans (26-99)	51,9 % de femmes

Le paramètre d'efficacité principal a été défini comme étant la survenue d'au moins une de ces manifestations entre le 1er et le 21e jour de l'étude : thrombose veineuse profonde proximale asymptomatique (diagnostiquée à l'aide d'une échographie de compression), thrombose veineuse profonde symptomatique confirmée, embolie pulmonaire confirmée ou mort subite.

Le paramètre principal a été évalué le 21e jour, et le suivi s'est poursuivi dans certains cas jusqu'à 90 jours. Ces patients étaient âgés d'au moins 40 ans et présentaient un trouble médical aigu pour lequel on prévoyait un séjour à l'hôpital d'au moins 4 jours; ils étaient immobilisés depuis 3 jours ou moins et alités durant la période d'éveil.

L'étude réunissait des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV de la NYHA), d'insuffisance respiratoire aiguë ne nécessitant pas de soutien ventilatoire et les affections aiguës suivantes accompagnées d'au moins un autre facteur de risque survenant chez > 1 % des patients traités : infection aiguë (à l'exception du choc septique), trouble rhumatismal aigu, douleur lombaire ou sciatique aiguë, tassement vertébral ou arthrite aiguë des membres inférieurs. Les facteurs de risque sont l'âge supérieur à 75 ans, le cancer, des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, l'obésité et l'insuffisance veineuse chronique.

Administré à raison de 5000 UI 1 f.p.j., par voie s.-c., Fragmin a significativement réduit la fréquence des manifestations thromboemboliques, dont la thrombose veineuse profonde avérée, au 21e jour (voir le tableau ci-dessous). L'effet prophylactique s'est maintenu jusqu'au 90e jour. On n'a pas démontré de baisse de la mortalité attribuable à des manifestations ou à des complications thromboemboliques.

Tableau 25 – Efficacité de Fragmin quant à la réduction de la thrombose veineuse profonde chez des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite au cours d'une affection aiguë

	Daltéparine, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	RR (IC à 95 %)
Paramètre principal (21e jour)			
Thromboembolie veineuse et mort subite	42/1518 (2,77)	73/1473 (4,96)	0,55 (0,38-0,80)
Mort subite	5/1829 (0,27)	3/1807 (0,17)	1,65 (…)
Embolie pulmonaire, fatale	0/1829 (0,00)	2/1807 (0,11)	0,00 (…)
Embolie pulmonaire, symptomatique	5/1759 (0,28)	4/1740 (0,23)	1,22 (…)
Thrombose veineuse profonde : distale, symptomatique	3/1759 (0,17)	4/1739 (0,23)	0,74 (…)
Thrombose veineuse profonde : proximale, symptomatique	2/1759 (0,11)	7/1739 (0,40)	0,28 (…)
Thrombose veineuse profonde : proximale, asymptomatique	27/1507 (1,79)	53/1453 (3,65)	0,48 (0,31-0,77)

Paramètre secondaire au 14e jour			
Mortalité toutes causes confondues	8/1846 (0,43)	7/1831 (0,38)	1,13 (0,41-3,12)
Paramètre secondaire au 21e jour			
Thrombose veineuse profonde :	32/1508 (2,12)	64/1464 (4,37)	0,49 (0,32-0,74)
proximale et symptomatique distale			
Mortalité toutes causes confondues	43/1829 (2,35)	42/1807 (2,32)	1,01 (0,66-1,54)
Paramètre secondaire au 90e jour			
Thromboembolie veineuse symptomatique	15/1615 (0,93)	21/1583 (1,33)	0,70 (0,36-1,35)
(toutes thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)			
Toute embolie pulmonaire symptomatique	5/1615 (0,31)	6/1583 (0,38)	0,82 (0,25-2,67)
Toute thrombose veineuse profonde symptomatique	10/1614 (0,62)	15/1579 (0,95)	0,65 (0,29-1,45)
Mortalité toutes causes confondues	107/1747 (6,12)	103/1715 (6,01)	1,02 (0,78-1,33)

RR : risque relatif. On n'a retenu que 1 seule manifestation par patient (la plus sévère).

Des intervalles de confiance à 95 % n'ont pas été produits si moins de 5 patients de l'un ou l'autre groupe de traitement ont subi une manifestation.

Anticoagulation pour hémodialyse et hémofiltration

Tableau 26 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la prévention de la coagulation dans le système extracorporel au cours de l'hémodialyse et de l'hémofiltration

N° d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 1	Essai comparatif avec placebo, multicen-trique, à double insu, avec répartition aléatoire	Thrombose veineuse profonde chez des patients hospitalisés présentant une mobilité sévèrement réduite	Fragmin : 5000 UI ou placebo, par voie s.-c., 1 f.p.j., du 1er au 14e jour de l'étude	3681 patients admis et traités 1848 sous Fragmin; 1833 sous placebo 92,1 % de race blanche	69 ans (26-99)	51,9 % de femmes

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 2	1) Étude multicen-trique croisée de longue durée menée sans insu	1) Insuffisance rénale chronique au stade terminal	1) Administration de Fragmin pendant 6 mois, puis d'héparine pendant 6 mois Hémodialyse (HD) ou hémofiltration (HF) : - 3 fois/ semaine - séances de 4,5 à 5 h Fragmin : bolus initial moyen de 24,3 U/kg; perfusion continue de 9,8 U/kg/h Héparine : bolus initial moyen de 50,1 U/kg; perfusion continue de 16,1 U/kg/h	1) 26 patients (20 sous HD, 6 sous HF)	1) 62 ans	1) 57,7 % de femmes
	2) Patients qui présentent une IR aiguë et un risque d'hémorragie ; étude non comparative menée sans insu	2) Insuffisance rénale aiguë, risque d'hémorragie	2) Fragmin : bolus initial moyen de 12,6 U/kg, puis perfusion continue de 5,8 U/kg/h Évaluation de 50 séances de dialyse	2) 16 patients (11 sous HD, 6 sous HF)	2) 55 ans	2) 56,3 % de femmes

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
Étude 3	Étude croisée à répartition aléatoire	Insuffisance rénale chronique Patients hémodialysés depuis au moins 4 mois (séances de 3 à 4 h, 3 fois/ semaine) avant l'admission à l'étude Porteurs d'une fistule artério-veineuse seulement	Administration de Fragmin en bolus unique de 5000 UI au début de la dialyse, dans le côté artériel du dialyseur Dose totale moyenne d'héparine de 6500 UI, administrée en bolus (de 2500 à 3500 UI) dans le côté artériel au début de la dialyse, puis perfusion i.v. continue durant la dialyse Durée de l'étude : 1 séance d'HD sous héparine, puis 1 séance d'HD sous Fragmin Durée des séances d'HD : 3 à 4 h	11 patients	55 ans	45,4 % de femmes

Résultats de l'étude 1 : Lors de cette étude, 10 242 séances d'hémodialyse/hémofiltration ont été effectuées. Sur le plan de l'efficacité, les taux d'incidence de coagulation dans le filtre et le circuit extracorporel ont été de 1,59 % (80 sur 5045) et de 1,33 % (69 sur 5197) avec Fragmin et l'héparine non fractionnée, respectivement. Quant à l'innocuité, aucune complication hémorragique n'a été signalée. Cependant, parmi les 35 patients (19 femmes et 16 hommes) qui ont dû recevoir un concentré de globules rouges (Hb < 6,5 g/dL), les taux d'incidence relatifs au besoin en concentré ont été de 2,71 % (76 sur 2808) et de 3,85 % (88 sur 2288) avec Fragmin et l'héparine non fractionnée, respectivement.

Des échantillons sanguins prélevés les 1er, 3e, 6e, 9e et 12e mois n'ont fait ressortir aucune différence entre les deux groupes quant au taux plasmatique d'anti-facteur Xa, ni de variation de ce taux au sein de chaque groupe au cours des 12 mois du traitement.

L'activité moyenne du facteur VIII a augmenté après 12 mois dans le groupe héparine, tandis qu'elle est demeurée inchangée dans le groupe Fragmin. En parallèle, on a observé une baisse du taux

prédialytique de monomères de fibrine après 6 et 12 mois dans le groupe Fragmin, tandis qu'aucun changement n'a été noté dans le groupe héparine. Enfin, une hausse de la triglycéridémie a été constatée sous héparine, mais pas sous Fragmin.

Résultats de l'étude 2

Étude de longue durée : Lors d'environ 4000 séances de dialyse réalisées sur 6 + 6 mois, l'administration d'une dose de Fragmin équivalant à environ 2/3 de celle de l'héparine a donné lieu à une activité antithrombotique comparable (femmes : 26 séances; hommes : 20 séances); aucune complication hémorragique n'a été observée. Le temps de céphaline activée (TCA) et le temps de thrombine n'ont été qu'un peu plus élevés (de 5 à 8 s) dans le groupe recevant Fragmin que dans le groupe recevant l'héparine (TCA : 90-120 s; temps de thrombine : 230-260 s). Les taux élevés de facteur VIII et de monomères de fibrine observés sous héparine ont baissé lors du traitement par Fragmin, pour monter à nouveau sous héparine. Par ailleurs, aucun signe d'accumulation d'anti-facteur Xa dans le plasma n'a été relevé après 6 mois de traitement.

Insuffisance rénale aiguë, risque d'hémorragie : L'efficacité et l'innocuité de Fragmin ont été démontrées lors de 50 séances de dialyse effectuées dans cette population. Seule une petite quantité de matériel thrombotique a été trouvée lors de 5 séances de dialyse (surtout lors de séances d'hémodialyse à aiguille unique). Aucun saignement cliniquement significatif n'est survenu.

Résultats de l'étude 3 : Il n'y a eu aucun signe de complication thromboembolique durant l'étude. Aucune manifestation notable sur le plan clinique n'est survenue au cours des séances de dialyse, exception faite d'une séance (faisant appel à l'héparine), où une hypotension sévère est survenue. Les temps d'injection moyens ont été de 4,5 et de 4,7 minutes pour Fragmin et l'héparine.

Insuffisance rénale chronique, sans autre risque connu d'hémorragie

Tableau 27 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'insuffisance rénale chronique

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude PARROT[1]	Étude ouverte de phase IIIb Étude menée sans insu auprès d'un seul groupe évaluant l'administration de Fragmin selon un nouveau schéma posologique durant l'hémodialyse (HD)	Sujets atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant 3 ou 4 séances d'HD par semaine (durant chacune au plus 4 heures) et n'ayant aucun autre risque connu d'hémorragie Sujets ayant déjà été dialysés sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire Accès vasculaires autorisés : fistule artério-veineuse, greffe artério-veineuse ou cathéter	Fragmin : bolus unique de 5000 UI dans le côté artériel du dialyseur au début de la dialyse En fonction de l'issue de la séance d'HD précédente et de la survenue de manifestations cliniques, l'investigateur pouvait soit maintenir la dose initiale (5000 UI) tout au long de l'étude, soit l'augmenter ou la réduire par paliers de 500 ou de 1000 UI lors des séances subséquentes d'HD Critères d'ajustement de la dose : coagulation de grade 3 ou 4, saignement léger durant une séance d'HD ou entre deux séances, allongement du temps de compression du point de ponction (> 10 minutes) ou autre manifestation clinique Évaluation d'un maximum de 20 séances d'HD	152 sujets admis et traités 77,0 % de race blanche	57,1 ans (18-85)	106 hommes

Nº d'étude	Plan de l'étude	Diagnostic	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tran-che)	Sexe
1. Étude PARROT : étude de phase IIIb sans insu visant à optimiser la dose unique de daltéparine sodique administrée en bolus pour la prévention de la coagulation dans le système extracorporel au cours de l'hémodialyse chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique.						

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la proportion moyenne de séances d'hémodialyse « réussies », c'est-à-dire achevées comme prévu, et non arrêtées prématurément en raison d'une coagulation dans le circuit. La proportion moyenne de séances réussies a été de 99,9 % (IC à 95 % : 99,7-100; 2774 sur 2776 séances évaluables; on a exclu de l'analyse 50 séances lors desquelles l'effet de Fragmin n'avait pas pu être mesuré). Aucune séance d'hémodialyse n'a dû être cessée prématurément pour cause de saignement.

Quant au paramètre secondaire, soit l'acceptabilité de la dose, l'estimation ponctuelle de la proportion moyenne de séances d'hémodialyse où la dose s'est révélée acceptable a été de 89,8 % (IC à 95 % : 87,4-91,9; 2363 sur 2630 séances évaluables; on a exclu de l'analyse 196 séances lors desquelles l'acceptabilité de la dose n'avait pas pu être mesurée).

On a ajusté la dose de daltéparine chez 79 (52,3 %) des sujets qui avaient terminé au moins une séance d'hémodialyse, tandis que 72 de ces derniers (47,7 %) ont reçu la dose standard fixe de 5000 UI par séance lors de toutes les séances d'hémodialyse.

Les principaux motifs d'ajustement de la dose ont été la survenue de coagulation de grade 3 ou 4 lors d'une séance d'hémodialyse antérieure (203/2797 sujets; 7,3 %), suivie d'un temps de compression du point de ponction > 10 minutes lors d'une séance d'hémodialyse antérieure (47/2797 sujets; 1,7 %).

Les taux d'anti-Xa ont été mesurés à trois reprises lors des 1re, 10e et 20e séances d'hémodialyse : avant la séance, 2 heures après son amorce, puis à la fin de celle-ci. La plupart des sujets n'affichaient pas d'accumulation sérique d'anti-Xa. Chez deux sujets seulement, ce taux était au-dessus du seuil de < 0,4 UI/mL avant la 10e séance, mais il s'était normalisé à la 20e séance.

Les résultats de cette étude démontrent que l'administration de Fragmin selon un schéma posologique souple dans le côté artériel du circuit extracorporel, lors de séances d'hémodialyse pouvant durer jusqu'à 4 heures chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, mais sans autre risque connu d'hémorragie, est efficace et bien tolérée, et qu'un tel schéma permet de pallier les éventuelles limites d'un schéma à dose fixe (5000 UI).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

On n'a déterminé aucune DL_{50} dans les études sur la toxicité aiguë où l'on a administré des doses

létales uniques à des souris. Des doses de 100 000 UI/kg, administrées par voies i.v. et s.-c., ont été tolérées. Les morts constatées ont été le résultat de complications hémorragiques au point d'injection s.-c.

Toxicité à court terme

Chez les rats traités par de fortes doses administrées par voie s.-c., 1 fois par jour pendant 9 jours consécutifs, une augmentation du nombre des plaquettes et un allongement du temps de saignement ont été notés ainsi que des hématomes au point d'injection chez certains animaux aux doses de 500 à 1000 UI/kg/jour. Aux doses plus élevées (5000 à 20 000 UI/kg/jour), le saignement des hématomes au point d'injection pourrait se révéler mortel, et on a noté une diminution du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre des globules rouges.

Toxicité à long terme

Chez des beagles, un traitement par des doses s.-c. de 250 à 1000 UI/kg/jour administrées pendant 26 semaines n'a pas entraîné de modifications toxicologiques graves.

Une hypertrophie hépatique a été signalée chez certains chiens aux doses supérieures et, pour l'héparine, à 250 UI/kg/jour, bien qu'on n'ait observé aucune modification histopathologique significative du foie.

L'examen microradiographique et la détermination de la densité et de la teneur en cendres du squelette des chiens ont révélé des différences significatives entre les groupes traités et les groupes témoins. La daltéparine sodique exerce donc un effet ostéopénique faible. L'héparine a un effet comparable.

On a administré de la daltéparine sodique 1 fois par jour par voie s.-c. à des rats Sprague Dawley, à des doses de 250, 500 ou 1000 UI/kg/jour pendant 26 semaines. Vingt rats de chaque sexe dans chaque groupe ont été tués à la fin de la période de traitement; les 10 rats restants de chaque sexe dans chaque groupe ont été tués après une période sans traitement de 6 semaines. On n'a observé aucun signe de toxicité générale; le seul élément notable a été la présence de légères hémorragies réversibles, reliées à la dose, au point d'injection. On a observé une hausse proportionnelle à la dose de l'activité plasmatique anti-facteur Xa, l'activité maximale ayant été atteinte environ 1 heure après l'administration de la dose.

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité des doses administrées par voie i.v. d'une durée de 52 semaines, des chiens beagles (5 mâles et 5 femelles/groupe) ont reçu de la daltéparine sodique par voie i.v. à des doses de 300, 1000 ou 3000 UI/kg/jour pendant 52 semaines. À la fin de la période de traitement, 4 chiens de chaque sexe dans chaque groupe ont été tués; les chiens restants ont été tués après une période sans traitement de 5 semaines. La daltéparine sodique a été bien tolérée par les chiens après des doses répétées allant jusqu'à 1000 UI/kg/jour administrées par voie i.v. On a observé des hémorragies sous-cutanées au point d'injection, proportionnelles à la dose, dans tous les groupes traités. Lors de l'administration de la dose la plus élevée (3000 UI/kg/jour), on a noté une légère hausse du poids du foie chez les mâles, et une baisse du rapport entre la quantité d'os cortical et la largeur de l'os chez les femelles.

Dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, on a observé une baisse de l'activité de la glutamate-oxaloacétate transaminase (GOT) sérique et une hausse du taux de globulines chez les animaux des 2 sexes. Chez les mâles des groupes ayant reçu le médicament, on a noté une augmentation de la kaliémie, de la cholestérolémie et de la phospholipidémie, une baisse du taux de gammaglobulines et une hausse de la glycémie. Chez les femelles du groupe ayant reçu la dose élevée, on a observé une baisse de la protéinémie totale et une augmentation de la chlorémie.

Aucune étude n’a révélé de toxicité organique. Aucune modification indésirable significative n’a été constatée dans les études sur la toxicité à l’égard des fonctions de reproduction, et aucun effet mutagène n’a été décelé.

Cancérogénicité

Fragmin a été administré par voie intraveineuse à des rats et à des lapins lors de deux études de tératologie. Dans les deux études, aucun effet indésirable n’a été observé sur les paramètres évalués dans les portées (grosseur moyenne des portées, perte d’embryons après l’implantation, poids des portées, poids fœtal moyen et fréquence des malformations, des anomalies et des variantes).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Lors de l’étude sur la fertilité et de l’étude en périnatalité, Fragmin a été administré par voie sous-cutanée à des rats. Aucun effet indésirable n’a été observé quant au nombre d’accouplements réussis ni au nombre ou au poids des rejetons. Aucun effet du traitement n’a été observé non plus sur les paramètres évalués dans les portées, à savoir la grosseur des portées, la mortalité des ratons, le poids des portées, le poids moyen des ratons, leur développement jusqu’au sevrage et les résultats des autopsies des ratons.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrFragminMD

Daltéparine sodique injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Fragmin** et chaque fois que vous recevez une injection. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Fragmin** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Fragmin en fiole à doses multiples (25 000 UI/mL) contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut causer un « syndrome de halètement », parfois mortel, chez les bébés. On ne doit pas administrer Fragmin sous cette forme à la femme enceinte, car l'alcool benzylique peut traverser le placenta.
- Fragmin en fiole à doses multiples (25 000 UI/mL) contient de l'alcool benzylique. Fragmin ne doit pas être utilisé sous cette forme chez les prématurés et les nouveau-nés.

Pourquoi utilise-t-on Fragmin?

Fragmin sert à prévenir la coagulation du sang lors d'une chirurgie, à traiter la formation de caillots sanguins dans les veines profondes, à traiter la formation de caillots symptomatiques pour prévenir la récurrence des caillots chez les patients atteints de cancer, à traiter les maladies coronariennes instables, à prévenir la coagulation chez les patients à risque présentant une mobilité réduite au cours d'une affection aiguë et à prévenir la coagulation du sang dans le matériel de dialyse et de filtration du sang utilisé en cas d'insuffisance rénale aiguë ou de maladie rénale chronique.

Comment Fragmin agit-il?

Fragmin est un type de médicament appelé *héparine de bas poids moléculaire*. Il aide à prévenir la formation de caillots sanguins ou à empêcher les caillots existants de grossir. Fragmin agit en inactivant la thrombine, une substance qui contribue à la coagulation sanguine dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de Fragmin?

Ingrédient médicinal : daltéparine sodique

Ingrédients non médicinaux :

- Fiole à doses multiples : alcool benzylique, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et eau pour injection
- Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille : acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium (2500 UI/0,2 mL et 3500 UI/0,28 mL seulement) et eau pour injection

Le protecteur d'aiguille en caoutchouc peut contenir du latex.

Fragmin se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution

- 25 000 UI (anti-facteur Xa)/mL, fiole à doses multiples de 3,8 mL

Seringue **préremplie** avec protecteur d'aiguille

- 2500 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL
- 3500 UI (anti-facteur Xa)/0,28 mL
- 5000 UI (anti-facteur Xa)/0,2 mL
- 7500 UI (anti-facteur Xa)/0,3 mL
- 10 000 UI (anti-facteur Xa)/0,4 mL
- 12 500 UI (anti-facteur Xa)/0,5 mL
- 15 000 UI (anti-facteur Xa)/0,6 mL
- 16 500 UI (anti-facteur Xa)/0,66 mL
- 18 000 UI (anti-facteur Xa)/0,72 mL

N'utilisez pas Fragmin dans les cas suivants :

Il faut avertir votre professionnel de la santé de tous les problèmes médicaux graves que vous avez présentement ou avez déjà eus, car cela pourrait avoir un effet sur l'action de Fragmin.

L'alcool benzylique pouvant pénétrer le placenta, la préparation à 25 000 UI de Fragmin en fiole à doses multiples de 3,8 mL, qui contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation, ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte. Les préparations contenant de l'alcool benzylique doivent être utilisées avec prudence chez les enfants.

Si vous avez déjà souffert ou souffrez présentement de l'une des affections énumérées ci-dessous, il faut en informer votre professionnel de la santé avant de commencer le traitement :

- allergie à Fragmin, à l'un de ses ingrédients (y compris l'alcool benzylique lorsqu'on utilise la fiole à doses multiples de 25 000 UI) ou aux composants du contenant, à d'autres héparines de bas poids moléculaire et/ou à l'héparine ou aux produits dérivés du porc;
- saignement causé par un ulcère gastroduodénal aigu (hémorragie ou ulcération de l'estomac ou de l'intestin);
- antécédents d'hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau ou faisant pression sur celui-ci);
- trouble sévère de la coagulation sanguine (diathèse hémorragique);
- antécédents confirmés ou soupçonnés de thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes) provoquée par l'héparine, ou obtention d'un résultat positif au dépistage d'anticorps antiplaquettes en présence de Fragmin, d'une autre préparation d'héparine ou d'une héparine de bas poids moléculaire;
- infection bactérienne du cœur (endocardite infectieuse);
- hypertension (haute pression) sévère non maîtrisée;
- troubles de la rétine provoqués par le diabète ou un saignement;
- lésions et/ou interventions chirurgicales touchant le système nerveux central, les yeux ou les oreilles;

- toute autre maladie pouvant entraîner un risque accru de saignement. Les patients qui reçoivent de fortes doses répétées de Fragmin ne doivent pas subir d'anesthésie rachidienne ou péridurale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Fragmin, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous portez une valvule cardiaque artificielle;
- vous avez une maladie du cœur, y compris l'angine, ou vous avez récemment fait une crise cardiaque;
- vous prenez des médicaments (tels que l'acide acétylsalicylique, aussi appelé *AAS* ou *aspirine*) ou d'autres médicaments ayant pour effet de réduire la coagulation sanguine, par exemple la warfarine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, que l'on utilise pour traiter la douleur et/ou l'inflammation musculaires ou articulaires), y compris les médicaments achetés sans ordonnance;
- vous avez des troubles sanguins (tels que l'hémophilie);
- vous avez peu de plaquettes (thrombocytopénie) ou vos plaquettes sont anormales;
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous faites du diabète, présentez une acidose métabolique, avez un taux élevé de potassium ou prenez des médicaments d'épargne potassique; dans ces cas, le risque d'avoir un taux excessif de potassium est accru;
- vous êtes allergique au latex (caoutchouc naturel);
- vous présentez un risque élevé d'hémorragie (patients âgés, patients qui ont des problèmes de reins ou qui ont un poids insuffisant ou excessif, enfants, etc.);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Autres mises en garde

Il faut suivre attentivement les directives de votre professionnel de la santé. Donnez-vous les injections prescrites pendant toute la durée de traitement indiquée par votre professionnel de la santé.

Pendant votre traitement par Fragmin, ne prenez aucun autre médicament que ceux qui vous sont prescrits par votre professionnel de la santé.

Si vous consultez un autre médecin ou votre dentiste, n'oubliez surtout pas de lui dire que vous suivez un traitement par Fragmin.

Fragmin ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent intensifier l'effet anticoagulant (éclaircissement du sang) de Fragmin.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Fragmin :

- l'acide acétylsalicylique (AAS);
- les autres médicaments ayant pour effet de réduire la coagulation sanguine, par exemple la warfarine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), que l'on utilise pour traiter la douleur et/ou l'inflammation musculaire ou articulaire, y compris les médicaments achetés sans ordonnance;
- les inhibiteurs de la fonction plaquettaire;
- les agents thrombolytiques;
- le dextran.

Comment Fragmin s'administre-t-il?

Fragmin n'est offert que sur ordonnance. Vous devez utiliser Fragmin selon les directives de votre professionnel de la santé. On administre Fragmin en l'injectant sous la peau (par voie sous-cutanée).

Lorsque la solution et le contenant le permettent, vous devez faire un examen visuel de Fragmin pour vous assurer que le produit est clair et exempt de particules, de précipité, de coloration ou de fuite avant son administration. N'utilisez pas ce produit si le mélange (la solution) est trouble, s'il a changé de couleur, s'il contient des particules ou si le contenant fuit.

À l'hôpital

Chirurgie générale

Le professionnel de la santé vous donnera votre première injection de Fragmin par voie sous-cutanée, de 1 à 2 heures avant l'opération pour prévenir les problèmes de coagulation sanguine. Après l'opération, vous recevrez une injection sous-cutanée tous les matins jusqu'à ce que vous puissiez marcher, généralement pendant au moins 5 à 7 jours.

Chirurgie générale associée à d'autres facteurs de risque

Le professionnel de la santé vous donnera votre première injection de Fragmin par voie sous-cutanée le soir précédant l'opération pour prévenir les problèmes de coagulation sanguine. Après l'opération, vous recevrez une injection sous-cutanée le soir même et une injection tous les soirs par la suite jusqu'à ce que vous puissiez marcher.

Le professionnel de la santé pourra aussi diviser la dose initiale et vous donner votre première injection de Fragmin par voie sous-cutanée de 1 à 2 heures avant votre opération, suivie d'une autre dose après une période d'au moins 4 heures après l'opération et d'au moins 8 heures après la dose précédente. Chaque jour par la suite, vous aurez une injection jusqu'à ce que vous puissiez marcher.

Chirurgie non urgente de la hanche

Le professionnel de la santé vous donnera votre première injection de Fragmin par voie sous-cutanée le soir précédant la chirurgie afin d'éviter tout risque de coagulation sanguine. Après l'opération, vous recevrez une injection sous-cutanée le soir même et tous les soirs par la suite jusqu'à ce que vous puissiez marcher.

Le professionnel de la santé peut aussi vous administrer une injection sous-cutanée de Fragmin de 1 à 2 heures avant l'opération. Que vous receviez ou non une injection avant l'opération, vous recevrez une dose après une période d'au moins 4 à 8 heures après votre opération. Chaque jour par la suite, on vous fera une injection jusqu'à ce que vous puissiez marcher.

Traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë

Le professionnel de la santé vous donnera une injection par voie sous-cutanée, 1 ou 2 fois par jour pendant environ 5 jours. Vous pourriez aussi recevoir votre dose de Fragmin par voie i.v.

Traitement prolongé des thromboembolies veineuses symptomatiques pour prévenir la récurrence des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer

Le professionnel de la santé vous donnera une injection par voie sous-cutanée, 1 fois par jour, pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois.

Cardiopathie ischémique instable (angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q)

Le professionnel de la santé vous donnera une injection par voie sous-cutanée 2 fois par jour (toutes les 12 heures) pendant au plus 6 jours.

Patients hospitalisés à mobilité réduite

Le professionnel de la santé vous donnera une injection par voie sous-cutanée 1 fois par jour pendant au plus 14 jours.

À la maison

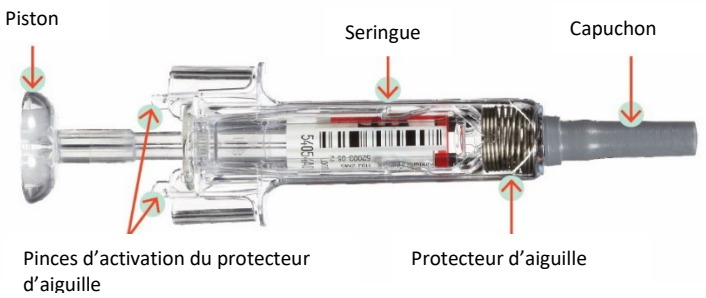
De retour à la maison, vous devrez peut-être poursuivre votre traitement par Fragmin.

AVANT QUE VOUS QUITTIEZ L'HÔPITAL, LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ VOUS MONTRERA COMMENT VOUS DONNER LES INJECTIONS DE FRAGMIN. IL EST TRÈS IMPORTANT DE SUIVRE LES DIRECTIVES À LA LETTRE. S'IL Y A QUELQUE CHOSE QUE VOUS NE COMPRENEZ PAS OU QUE VOUS AIMERIEZ QU'ON CLARIFIE, ASSUREZ-VOUS DE DEMANDER DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ DE SORTE QU'UNE FOIS DE RETOUR À LA MAISON, VOUS VOUS SENTIEZ À L'AISE DE VOUS ADMINISTRER FRAGMIN.

On peut utiliser différents types de seringue avec la fiole à doses multiples. Toutefois, la présente notice décrit et illustre le mode d'injection de Fragmin à l'aide de la seringue préremplie avec protecteur d'aiguille. La seringue avec protecteur d'aiguille passif illustrée dans la notice ne doit pas servir à extraire Fragmin de la fiole à doses multiples.

Fragmin est offert dans une seringue préremplie prête à l'emploi avec protecteur d'aiguille.

SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE



Chaque seringue contient la quantité requise de Fragmin pour une injection. Évitez d'appuyer sur le piston de la seringue afin de ne rien perdre du contenu de la seringue.

DIRECTIVES POUR LES INJECTIONS À LA MAISON

IMPORTANT : EXTRACTION DE LA SERINGUE INDIVIDUELLE DE L'EMBALLAGE-COQUE

N'ESSAYEZ PAS de retirer la seringue de l'emballage avec les doigts. Pour extraire la seringue préremplie avec protecteur d'aiguille de son emballage, suivez les directives ci-dessous, à défaut de quoi vous risquez d'activer le mécanisme de protection et de rendre la seringue inutilisable.

Veuillez suivre les directives ci-après:

1. Détachez complètement la feuille qui se trouve au dos de l'emballage.

2. Tournez l'emballage de manière à ce que l'ouverture soit orientée vers le bas, entre 3 et 5 cm au-dessus d'une surface plane, telle qu'une table.

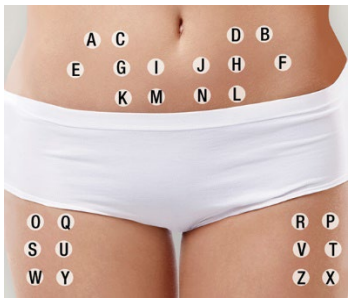
3. Pour extraire la seringue, tirez sur les côtés de la partie centrale de l'emballage de façon à élargir la coque. La seringue devrait alors tomber de l'emballage.

4. Prenez la seringue par le cylindre.

NE TOUCHEZ JAMAIS aux pinces d'activation du protecteur d'aiguille, pour éviter d'activer le mécanisme de protection. Si le mécanisme est activé, l'aiguille se rétractera avant l'injection, rendant la seringue inutilisable.

Il est essentiel d'effectuer l'injection de Fragmin par voie sous-cutanée (sous la peau) de façon appropriée afin de prévenir la douleur et les ecchymoses (bleus) au point d'injection.

Il est préférable d'injecter le médicament dans le bas de l'abdomen. À noter qu'on peut aussi injecter Fragmin dans le côté de la cuisse, mais il faut prendre soin de ne pas l'administrer dans le muscle. Pour chaque injection, choisissez un endroit différent de l'abdomen ou des cuisses.



Avant l'administration de Fragmin, lavez-vous les mains et nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

Retirez le capuchon qui protège l'aiguille. À noter qu'il faut tirer fermement sur le capuchon pour l'enlever. Pour vous injecter à coup sûr la dose complète, n'enlevez pas les petites bulles d'air présentes dans la seringue préremplie avant de vous faire l'injection.

Avec le pouce et l'index, pincez la peau de manière à former un bourrelet dans lequel vous insérerez l'aiguille. Vous devrez tenir ainsi la peau durant toute l'injection.

De la main droite si vous êtes droitier (de la gauche si vous êtes gaucher), tenez la seringue comme un crayon entre le pouce et le majeur. Insérez l'aiguille à la verticale dans le bourrelet de peau aussi profondément que possible. Une fois l'aiguille insérée, ne la déplacez pas.

Si vous vous injectez le produit vous-même, poussez sur le piston avec l'index. **Si vous l'injectez à quelqu'un d'autre**, servez-vous du pouce pour pousser sur le piston. Il faut pousser sur le piston jusqu'à ce que toute la dose soit injectée.

Le dispositif de sécurité de l'aiguille ne sera activé que lorsque toute la dose aura été administrée et que vous aurez cessé de pousser sur le piston. Lorsque vous aurez injecté tout le contenu de la seringue, retirez l'aiguille.

Relâchez ensuite le piston et laissez la seringue rentrer dans le dispositif de sécurité; attendez que l'aiguille soit entièrement protégée.

Appliquez un tampon d'ouate au point d'injection pendant 5 à 10 secondes ou plus. Ne frottez pas la peau.

Jetez l'ensemble seringue-dispositif de sécurité usagé de façon sécuritaire dans un contenant approuvé, hors de la portée des enfants.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose de Fragmin vous convient et à quelle fréquence elle doit être administrée. Tout dépendra du problème qui est traité ainsi que d'autres facteurs.

Surdose

Un surdosage accidentel de Fragmin peut entraîner des saignements très abondants.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Fragmin, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Le professionnel de la santé s'occupera de votre admission à l'hôpital pour observation et traitement au besoin.

Dose omise

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de médicament, dites-le à votre professionnel de la santé. Ne prenez pas 2 doses la fois suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Fragmin?

Lorsque vous prenez ou recevez Fragmin, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENT			
Coloration violacée ou rougeâtre ou douleur et ecchymose dans la région du point d'injection		√	√ **(cas sévère)**
Ecchymose (bleu) au moindre choc ou sans cause apparente			√
Saignement de nez			√
PEU FRÉQUENT			
Saignement des gencives pendant le brossage des dents			√
Saignement au point d'injection et/ou des plaies chirurgicales			√
Réactions allergiques			√
Saignement dans l'abdomen			√
Saignement de la bouche			√
Saignement de l'anus			√
Saignement du vagin			√
Sang dans l'urine			√
RARE			
Accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (saignement à l'intérieur du cerveau)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez les seringues préremplies à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Fragmin :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 6 juin 2025.