

- Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë:
 - une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,
 - une insuffisance respiratoire aiguë,
 - ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée \leq 4 heures).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml de FRAGMINE 5 000 U.I. anti Xa/0,2 ml correspond environ à 25 000 UI anti-Xa de daltéparine sodique.

Les seringues pré-remplies à 2 500 U.I. et 5 000 U.I. anti-Xa de daltéparine se présentent sous un volume identique (0,2 ml).

Utilisation du système de sécurité de l'aiguille (voir rubrique 6.6)

Technique de l'injection sous-cutanée

- Ne pas purger la bulle d'air.
- L'injection sous-cutanée de la daltéparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.
- L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Recommandation générale

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (voir rubrique 4.4).

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie

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

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi).

Fréquence d'administration : 1 injection par jour.

Dose administrée : elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

- Situation à risque thrombogène modéré :
Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2500 UI anti-Xa.

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

- Situation à risque thrombogène élevé : chirurgie de la hanche et du genou :
La posologie est de 5000 U.I. anti-Xa à raison d'une injection quotidienne.
La première injection sera pratiquée :

- soit dans les 2 heures avant l'intervention dans le cas d'une moitié de dose (2500 U.I. anti-Xa); la même dose sera renouvelée 12 heures plus tard.
- soit le soir précédant l'intervention dans le cas d'une dose totale (5 000 U.I. anti-Xa); la même dose sera renouvelée 24 heures plus tard.
- **Autres situations :**
Lorsque le risque thrombo-embolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thrombo-embolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).
En chirurgie oncologique, la daltéparine a établi son efficacité à la posologie de 5 000 U.I. anti-Xa par jour, selon le même schéma posologique qu'en chirurgie orthopédique de hanche.

Durée du traitement :

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

- en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi, surveillance plaquettaire);
- l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche, par une injection de daltéparine sodique à la dose de 5 000 U.I. anti-Xa/j durant 35 jours après l'intervention, a été établi;
- si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux. Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique en milieu médical

Dose administrée :

La posologie est de 5000 U.I. anti-Xa/0,2 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.

Durée du traitement :

Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 12 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboemboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

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

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 5 000 UI Anti-Xa dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

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

De plus, les posologies recommandées pour des séances > 4 heures sont :

- dose initiale: injection directe de 30 à 35 U.I. anti-Xa/kg
- dose d'entretien: perfusion de 10 à 15 U.I. anti-Xa/kg/h.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la daltéparine sodique n'ont pas été démontrées chez l'enfant.

Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Contrôle de l'activité anti-Xa chez l'enfant :

La détermination du pic de l'activité anti-Xa environ 4 heures après l'administration doit être prise en compte chez certaines populations de patients recevant FRAGMINE, dont les enfants.

Lors d'un traitement curatif à raison d'une injection quotidienne, l'activité anti-Xa, mesurée 4 heures après son administration, doit être en général maintenue entre 0,5 et 1,0 UI/ml.

En cas de fonction rénale diminuée et physiologiquement variable, tel qu'observée chez les nouveau-nés, une surveillance étroite de l'activité anti-Xa est nécessaire.

Lors d'un traitement prophylactique, l'activité anti-Xa doit être en général maintenue entre 0,2 à 0,4 UI/ml.

Comme avec tous les anti-thrombotiques, il existe un risque de saignement systémique lors de l'administration de FRAGMINE. Une attention particulière doit être portée aux patients récemment opérés, lors de l'administration de doses élevées. Après l'instauration du traitement, une surveillance accrue devra être mise en place en vue d'éviter des complications hémorragiques. Cela peut se faire par un examen clinique de ces patients, par une observation minutieuse du drainage chirurgical, ainsi que les dosages périodiques du taux d'hémoglobine et de l'activité anti-Xa.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la daltéparine sodique ou à d'autres héparines de bas poids moléculaires/héparine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- antécédents de thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II confirmée ou soupçonnée induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (voir rubrique 4.4);
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine (voir rubrique 4.4) ;
- lésion organique susceptible de saigner ;
- Ulcère gastro-duodéal aigu ;
- Hémorragie intracérébrale ou autre hémorragie active ;
- Troubles sévères de la coagulation ;
- Endocardite infectieuse aiguë ou subaiguë ;
- Lésions ou interventions chirurgicales au niveau du système nerveux central, des yeux ou des oreilles ;
- Une anesthésie péridurale ou une ponction lombaire ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif à doses élevées par HBPM (telles que celles nécessaires pour traiter une thrombose veineuse profonde aiguë, une embolie pulmonaire ou une coronaropathie instable).

Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :

- insuffisance rénale sévère, (clairance de créatinine de l'ordre de 30 ml/min, selon l'estimation de la formule de Cockcroft voir rubrique 4.4),

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

FRAGMINE ne doit pas être injecté par voie intramusculaire. En raison du risque d'hématome, l'injection intramusculaire d'autres médicaments doit être évitée quand la dose quotidienne de daltéparine sodique est supérieure à 5 000 UI.

Mises en garde spéciales

La prudence est recommandée en cas de thrombopénie et d'anomalie de la fonction plaquettaire, d'insuffisance hépatique et rénale sévères, d'hypertension non-contrôlée, de rétinopathie hypertensive ou diabétique.

La prudence est également recommandée en cas de traitement par de fortes doses de daltéparine sodique (telles que celles nécessaires pour traiter une thrombose veineuse profonde aiguë, une

embolie pulmonaire ou une coronaropathie instable), chez les patients qui viennent d'être opérés et également lorsqu'un risque accru d'hémorragie est soupçonné.

Risque hémorragique

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

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge, y compris à l'intérieur de la fourchette thérapeutique,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de poids inférieur à 40 Kg,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs),
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

Les patients âgés (en particulier âgés de 80 ans et plus) peuvent présenter un risque accru de complications hémorragiques dans la gamme posologique thérapeutique. Une surveillance clinique attentive est recommandée.

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

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

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

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

- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (voir Précautions d'emploi).

Utilisation dans la population pédiatrique

Les données cliniques chez l'enfant sont limitées. Si la daltéparine sodique est utilisée chez l'enfant, l'activité anti-Xa doit être surveillée.

L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique comme conservateur à des nouveau-nés prématurés a été associée à un « syndrome haletant » fatal (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).

Les présentations contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être administrées aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans (voir rubrique 6.1). D'autres présentations sans alcool benzylique sont disponibles.

Prophylaxie médicale

- dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque thrombo-embolique veineux suivants :

- âge > 75 ans,
- cancer,
- antécédents thromboemboliques veineux,
- obésité,
- traitement hormonal,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance respiratoire chronique;
- en prophylaxie médicale, l'expérience disponible chez les patients âgés de plus de 80 ans et de poids inférieur à 40 kg est très limitée.

Précautions d'emploi

Si un patient atteint de coronaropathie instable (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q) est frappé d'un infarctus du myocarde, un traitement thrombolytique peut s'avérer nécessaire. Cela n'implique pas la suspension du traitement par la daltéparine sodique, mais le risque d'hémorragie est augmenté.

Fonction rénale

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

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

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

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

Dans le traitement au long cours de la coronaropathie instable, i.e. en attente d'intervention de revascularisation, la diminution des doses doit être envisagée en cas de fonction rénale déficiente (créatininémie > 150 $\mu\text{mol/l}$).

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (voir rubrique 4.3).

Surveillance biologique

Une numération plaquettaire est recommandée avant l'initiation du traitement par la daltéparine, et devra être poursuivie de façon régulière tout au long du traitement.

Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (ou TIH de type II) :

- Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients (voir aussi rubrique 4.8). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante :

- **Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**

Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1%, voire >1%, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :

- avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
- puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.

- **En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) :**

Une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :

- ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1%, voire >1%,

- atteints de comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1%), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :

- une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
- une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

Une attention particulière est nécessaire lors de la survenue rapide et sévère d'une thrombopénie (<100 000/ μ l) associée à des résultats positifs ou non connus de la recherche *in vitro* d'anti-corps plaquettaires en présence de daltéparine ou d'autres héparines de bas poids moléculaires et/ou d'héparine.

- Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes < 1500.000/mm³ (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire 30%, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5ème et le 21ème jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10ème jour). Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent, et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :

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

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

Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.

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

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

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

Relais de l'héparine par les AVK.

- Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
- En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

Contrôle de l'activité anti-Xa

- La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM.
- Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa n'est pas obligatoire mais peut être utile pour certaines populations pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage. Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :
 - une insuffisance rénale légère à modérée avec clairance estimée selon la formule de Cockcroft entre 30 ml/min à 60 ml/min : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. La nécessité d'ajustements posologiques et de contrôles de l'activité anti-Xa est, en général, moindre chez les patients sous hémodialyse chronique traités par daltéparine sodique. Les patients sous hémodialyse aiguë peuvent être plus instables et doivent avoir un suivi plus systématique de l'activité anti-Xa. L'insuffisance rénale sévère constitue quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (voir rubrique 4.3) ;
 - un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité);
 - une hémorragie inexplicée.
 - un risque accru de saignement ou de rethrombose ;
 - chez l'enfant ;
 - chez la femme enceinte.

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

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

- environ 4 heures après la 3^{ème} administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour.

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

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

A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (\pm écart-type) à la 4^{ème} heure pour la daltéparine sodique délivrée à la dose de 100 U.I. anti-Xa/kg en 2 injections par 24 h a été de **0,59 \pm 0,25; 0,60 \pm 0,21; 0,62 \pm 0,22; 0,67 \pm 0,21; 0,69 \pm 0,26** UI anti-Xa respectivement au jour 2, 4, 6, 8 et 10 du traitement.

Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

Temps de céphaline activée (TCA)

Le temps nécessaire à la coagulation, mesuré par le TCA (temps de céphaline activée), est prolongé de façon modérée seulement, par la daltéparine sodique. L'augmentation de la dose dans le but d'allonger le TCA pourrait constituer un risque de surdosage et d'hémorragie. Pour la surveillance biologique des effets, la détermination du taux d'anti-facteur Xa plasmatique est recommandée.

Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM.

- Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.
Le risque d'hématome intra-rachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter, qu'avec la rachianesthésie.
Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux.

- Si un traitement pré-opératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale rachidienne a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection pré-opératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 h entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intra-rachidien.

Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.

Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).

Situations à risque

La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choroïdite,
- en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
- la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

En cas d'anesthésie neuraxiale (péridurale/rachianesthésie) ou de ponction lombaire, les patients présentent le risque de développer un hématome épidural ou rachidien, pouvant entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Le risque de survenue de ces événements est accru lors de l'utilisation de cathéters épiduraux ou l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiagrégants plaquettaires et d'autres anticoagulants. Le risque semble également augmenter en cas de ponction péridurale ou rachidienne traumatique ou répétée. Les patients doivent être surveillés fréquemment afin de détecter tout signe et symptôme d'atteinte neurologique lorsqu'un traitement anticoagulant est administré en association avec une anesthésie péridurale/rachianesthésie.

La pose ou le retrait du cathéter péridural ou rachidien doit être différé de 10-12 heures après l'administration des doses de daltéparine pour la prophylaxie de la thrombose, et de 24 heures minimum chez les patients recevant des doses thérapeutiques plus élevées (p. ex. 100 - 120 U.I./kg toutes les 12 heures ou 200 U.I./kg une fois par jour).

Si un médecin juge approprié d'administrer un traitement anticoagulant dans le contexte d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie, une vigilance extrême et une surveillance fréquente sont de rigueur afin de détecter tout signe et symptôme de trouble neurologique tel que des maux de dos, des atteintes sensorielles ou motrices (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs) et un dysfonctionnement des intestins ou de la vessie. Le personnel infirmier doit être formé afin de détecter ces signes et symptômes. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avertir immédiatement un infirmier/ère ou un clinicien si l'un de ces signes et symptômes se manifeste.

En cas de suspicion de signes ou de symptômes d'hématome épidural ou rachidien, le diagnostic et le traitement d'urgence peuvent inclure la décompression de la moelle épinière.

Il n'y a pas eu d'études appropriées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de FRAGMINE dans la prévention de thromboses valvulaires chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques. Les doses prophylactiques de FRAGMINE ne sont pas suffisantes pour prévenir les thromboses valvulaires chez les patients ayant des prothèses valvulaires cardiaques. L'utilisation de FRAGMINE ne peut être recommandée dans ce cas.

Surveillance de la kaliémie :

L'héparine peut inhiber la sécrétion surrénalienne de l'aldostérone provoquant une hyperkaliémie, en particulier chez les patients qui présentent, un diabète, une insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, un taux de potassium plasmatique élevé ou prenant un traitement hyperkaliémiant. Le risque d'une hyperkaliémie semble augmenter en cas de traitement prolongé mais est, habituellement, réversible. Les taux plasmatiques de potassium doivent être surveillés avant de commencer un traitement par héparine, chez les patients à risque, et doivent être suivis régulièrement par la suite, surtout si le traitement se prolonge au-delà de 7 jours.

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

1. INDEPENDAMMENT DE L'INDICATION

Associations déconseillées

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase tels que antiagrégants plaquettaires, AINS, antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa, antagonistes de la vitamine K, thrombolytiques et Dextran peut intensifier l'effet anticoagulant de la daltéparine.

+ Défibrotide

Risque hémorragique accru.

Associations à prendre en compte

+ Antiagrégants plaquettaires

Augmentation du risque hémorragique.

+ Autres hyperkaliémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'une hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

+ Les AINS et les analgésiques ASA à doses anti-inflammatoires diminuent la production de prostaglandines vasodilatatrices et en conséquence diminuent le flux sanguin rénal et l'excrétion rénale. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration concomitante de la daltéparine sodique et des AINS ou des ASA à fortes doses, chez les insuffisants rénaux.

Cependant, en l'absence de contre-indications spécifiques, les patients souffrant de coronaropathies instables (angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q) peuvent être traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique.

+ Il a été démontré qu'il existe des interactions entre l'héparine et les médicaments suivants : la nitroglycérine intraveineuse, la pénicilline à doses élevées, la sulfapyrazone, le probénécide et l'acide étacrinique, les agents cytostatiques, la quinine, les antihistaminiques, la digitaline, les tétracyclines et également avec le tabac et l'acide ascorbique.

Ces interactions doivent également être prises en compte avec la daltéparine sodique.

2. AUX DOSES CURATIVES ET/OU CHEZ LE SUJET AGE

Associations déconseillées

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Dextran 40

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique.

Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

3. AUX DOSES PREVENTIVES

Dans le cas de leur utilisation à doses prophylactiques (en dehors du sujet âgé), l'utilisation de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement.

Ainsi, chez le sujet non âgé, l'association de l'héparine ou de molécules apparentées, en traitement préventif, à des anticoagulants oraux, des antiagrégants plaquettaires ou des thrombolytiques, doit être prise en compte, en maintenant une surveillance régulière, clinique et, le cas échéant, biologique.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La daltéparine ne traverse pas la barrière placentaire.

Un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1 000 expositions) n'indiquent aucune toxicité malformative ni aucune toxicité fœtale ni néonatale. FRAGMINE peut être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité clinique.

Plus de 2 000 cas (études, séries de cas et rapports de cas) sur l'administration de daltéparine pendant la grossesse ont été publiés. Les résultats indiquent un risque moindre d'hémorragie et de fracture ostéoporotique en comparaison avec l'héparine non fractionnée. La plus grande étude prospective « Efficacité de la thromboprophylaxie comme intervention chez la femme enceinte » ("Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (EThIG)), portait sur 810 femmes enceintes et étudiait une classification du risque spécifique à la grossesse (risque faible, élevé, très élevé de thromboembolie veineuse) avec des doses quotidiennes de daltéparine comprises entre 50 et 150 U.I./kg (dans certains cas jusqu'à max. 200 U.I./kg). Cependant, seules quelques études contrôlées randomisées sont disponibles sur l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire au cours de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ni foetotoxique de la daltéparine sodique (voir rubrique 5.3).

L'anesthésie péridurale est une contre-indication absolue chez la femme enceinte traitée par de fortes doses d'anticoagulants (voir rubrique 4.3). La prudence est de mise lors du traitement de patientes présentant un risque accru d'hémorragie, telles que les femmes en état périnatal (voir rubrique 4.4).

Au cours du dernier trimestre de la grossesse, la demi-vie de l'activité anti Xa de la daltéparine est de 4 à 5 heures.

FRAGMINE 25 000 U.I./ml, solution injectable, contient de l'alcool benzylique comme conservateur. L'alcool benzylique pouvant traverser la barrière placentaire, il convient d'utiliser FRAGMINE sans conservateur pendant la grossesse (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez des femmes enceintes portant des prothèses de valves cardiaques artificielles et traitées par des doses anticoagulantes d'héparine de bas poids moléculaire uniquement. L'utilisation de FRAGMINE n'a pas été correctement étudiée chez les femmes enceintes munies de prothèses de valves cardiaques.

Allaitement

De faibles quantités de daltéparine sodique sont excrétées dans le lait maternel. A ce jour, les études ont révélé des taux d'anti-facteur Xa au niveau du lait maternel de 2 à 8% par rapport aux taux plasmatiques (15 femmes, 3^e au 5^e jour d'allaitement, 2 à 3 heures après l'administration sous-cutanée de la daltéparine sodique). Aucun effet anticoagulant chez le nourrisson allaité n'est attendu. Cependant, le traitement par la daltéparine sodique ne peut être instauré pendant l'allaitement que si les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels pour le nourrisson.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement avec FRAGMINE doit être prise en analysant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par FRAGMINE pour la mère.

Fertilité

Sur la base des données cliniques actuelles, rien n'indique que la daltéparine sodique affecte la fertilité. Aucun effet sur la fertilité, les rapports sexuels, ni le développement péri- et postnatal n'a été relevé lors de tests de la daltéparine sodique sur l'animal.

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

FRAGMINE n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Environ 3% des patients ayant reçu un traitement prophylactique ont fait l'objet d'un rapport d'effets secondaires.

Les effets indésirables rapportés qui peuvent être liés à la daltéparine sodique, sont listés ci-dessous selon la classification par système-organe et par leur fréquence : fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$).

Classe de système d'organe	Fréquence	Réactions indésirables
Affections	Fréquent	Thrombopénie modérée (type I), généralement

hématologiques et du système lymphatique		réversible pendant le traitement
	Rare	Thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (type II, avec ou sans complications thrombotiques associées)
	Fréquence indéterminée*	Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible de la numération plaquettaire
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée*	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée*	Des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées, dont certaines fatales
Affections vasculaires	Fréquent	Hémorragie
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée*	Des hémorragies rétro-péritonéales ont été rapportées, dont certaines fatales
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation transitoire des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Nécrose cutanée au site d'injection a été rapportée avec des héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate. Alopécie transitoire.
	Fréquence indéterminée*	Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Hématome sous-cutané au site d'injection Douleur au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rare	Hématome rachidien ou épidural (voir rubrique 4.4)

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

- Manifestations hémorragiques : elles surviennent essentiellement en présence :
 - de facteurs de risque associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (voir rubriques 4.3 et 4.5), âge, insuffisance rénale, faible poids ;
 - de non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (voir rubrique 4.4 Mises en garde/risque hémorragique), Le risque d'hémorragie est dose-dépendant. La plupart des hémorragies sont modérées. Certains cas graves ont été rapportés, dont certains fatals.

De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale. Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi).

- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de deux types :

- les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm³), précoces (avant le 5^{ème} jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
 - rarement des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (voir rubrique 4.4).
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
 - Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé, bien que ce risque n'ait pas été observé avec la daltéparine.
- Les produits à base d'héparine peuvent provoquer un hypoaldostérisme, pouvant conduire à une augmentation du potassium plasmatique.
- Plus rarement, une hyperkaliémie significative sur le plan clinique peut se produire, surtout chez les insuffisants rénaux chroniques et les diabétiques (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables attendus chez l'enfant semblent être identiques à ceux observés chez l'adulte. La sécurité sur une administration à long terme de daltéparine n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.

La protamine exerce un effet inhibiteur sur l'hémostase primaire et ne doit être utilisée qu'en cas d'urgence.

En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine (1 mg) peut être indiqué pour son effet anticoagulant dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :

- son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée;
- en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.

La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).

La dose de protamine utile est fonction :

- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire),
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4), réparties sur 24 heures.

En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, *a priori*, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-thrombotiques, code ATC : B01AB04.

La daltéparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulante de l'héparine standard ont été dissociées.

Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique. Pour la daltéparine, le rapport entre ces deux activités est de **2,5**.

Aux doses prophylactiques, la daltéparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse chez des patients alités pour une affection médicale aiguë

Une étude randomisée (PREVENT) en double insu comparant l'efficacité et la tolérance de la daltéparine 5 000 U.I. anti-Xa/0,2 ml à un placebo administrés une fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 12 à 14 jours dans la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse a été réalisée chez 3706 patients à risque thrombo-embolique veineux considéré comme modéré, alités pour une affection médicale aiguë depuis 3 jours au plus.

Ces patients âgés de plus de 40 ans présentaient une insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV), une insuffisance respiratoire aiguë, une maladie infectieuse ou rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux (âge > 75 ans, cancer, antécédents thrombo-emboliques veineux, obésité, varices veineuses, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

Les patients médicaux à haut risque de complication thrombo-embolique veineuse (infarctus du myocarde à la phase aiguë, pathologie cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant comme une arythmie ou une pathologie valvulaire, patients intubés ou ayant fait un accident vasculaire cérébral dans les 3 mois) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux cliniquement significatifs évalués jusqu'au 21^{ème} jour (+ 3) et définis par la survenue :

- d'une thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique, proximale ou distale, confirmée par échographie Doppler (et phlébographie si nécessaire) ;
- d'une embolie pulmonaire (EP) symptomatique fatale ou non fatale, confirmée par scintigraphie de ventilation-perfusion, angiographie, tomographie, IRM ou autopsie ;
- d'une TVP proximale asymptomatique documentée par échographie Doppler (et phlébographie si nécessaire) ;
- ou d'un décès subit.

L'incidence des événements thrombo-emboliques veineux était de 2,77 % (42/1518) dans le groupe daltéparine par rapport à 4,96 % (73/1473) dans le groupe placebo (différence: -2,19; IC: -3,57 à -0,81; p = 0,0015), soit une réduction du risque de 45 %.

Sur le plan de la tolérance, la fréquence des hémorragies majeures comme mineures était faible :

Hémorragies majeures :

- 0,49 % (9/1849) dans le groupe daltéparine par rapport à 0,16 % (3/1833) dans le groupe placebo (RR: 2,98)

Hémorragies mineures :

- 1,03 % (19/1849) dans le groupe daltéparine par rapport à 0,55 % (10/1833) dans le groupe placebo (RR: 1,88; IC: 0,88 à 4,04).

Dans une étude multicentrique, contrôlée et randomisée (PROTECT, PROphylaxis for ThromboEmbolicism in Critical Care Trial), l'effet thromboprophylactique de la daltéparine (5 000 UI anti-Xa une fois par jour) a été comparé à la posologie de l'héparine non fractionnée (HNF, 5000 UI deux fois par jour) chez 3746 patients présentant un état médical critique (76 %) et patients chirurgicaux, admis en unité de soins intensifs (USI) depuis au moins 3 jours.

Le critère principal d'évaluation était la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale du membre inférieur, diagnostiquée par échographie de compression régulière.

Environ 90 % des patients ont nécessité une ventilation artificielle. Le traitement des patients avec le médicament de l'étude était autorisé pendant une durée maximale de 90 jours en soins intensifs. La

durée médiane d'administration du médicament de l'étude dans les deux groupes, était de 7 jours (intervalle interquartile, 4 à 12). Une évaluation en insu des événements thrombotiques et hémorragiques a été réalisée.

Il n'y a pas eu de réduction du risque de TVP proximale du membre inférieur entre les deux groupes (5,1% vs 5,8 %, HR 0,92 ; IC 95% : 0,68 – 1,23 ; P = 0,57).

Concernant les critères d'évaluation secondaires, bien qu'il n'y ait pas de réduction des événements thrombotiques (HR 0,87, IC 95% : 0,69 – 1,10, P = 0,24), ni de la mortalité à l'hôpital (HR 0,92, IC 95% : 0,80 – 1,05, P = 0,21), l'incidence des embolies pulmonaires est diminuée par le traitement par daltéparine (1,3% vs 2,3%, IC 95% : 0,30 – 0,88 ; P = 0,01).

Pour ce qui est des hémorragies majeures, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (HR 1,00 ; IC 95% : 0,75 – 1,34 ; P = 0,98)

Population pédiatrique

Les informations relatives à la sécurité et à l'efficacité sur l'utilisation de la daltéparine chez les enfants sont limitées. Si la daltéparine est administrée à ces patients, l'activité anti-Xa doit être surveillée.

La plus grande étude prospective a étudié l'efficacité, la sécurité et la relation entre la dose et l'activité anti-Xa plasmatique avec la daltéparine dans le traitement prophylactique et curatif des thromboses veineuses et artérielles chez 48 patients pédiatriques (Nohe et al, 1999).

Nohe et al (1999) Données démographiques de l'étude et design de l'essai

Design de l'essai	Patients	Diagnostic	Indication, Dose de Fragmine, Activité anti-Xa cible, Durée		
Essai clinique unicentrique, ouvert ; (n = 48)	Age : Prématurés (31 semaines) à 18 ans Sexe : 32 garçons, 16 filles	Thrombose artérielle ou veineuse; Maladie veino-occlusive pulmonaire; Hypertension pulmonaire primaire	Prophylaxie: (n = 10) 95 ± 52 anti-Xa UI /kg sc qd; 0.2 à 0.4 UI/mL 3-6 mois	Traitement primaire: (n = 25) 129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd; 0.4 à 1.0 UI /mL 3-6 mois	Traitement préventif post-thrombolyse: (n = 13) 129 ± 43 anti-Xa UI /kg sc qd; 0.4 à 1.0 UI /mL 3-6 mois

Dans cette étude, aucun événement thromboembolique n'est survenu parmi les 10 patients ayant reçu de la daltéparine dans le cadre d'une thrombophylaxie. Parmi les 23 patients traités par daltéparine en traitement primaire antithrombotique pour une thrombose artérielle ou veineuse, une reperméabilisation complète a été observée chez 7 patients (30%), partielle chez 7 patients (30%) et absente chez 9 patients (40%).

Parmi les 8 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement secondaire antithrombotique après une thrombolyse réussie, la reperméabilisation a été maintenue ou améliorée.

Parmi les 5 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement secondaire à la suite d'un échec de la thrombolyse, aucune reperméabilisation n'a été observée.

Un faible saignement, rapporté pour 2 patients parmi les 48 (4%) a disparu après diminution de la posologie. Leurs taux plaquettaires étaient compris entre 37,000/µl et 574,000/µl. Les auteurs ont associé ces taux de plaquettes en dessous de la normale (150,000/µl) au traitement immunosuppresseur. Une diminution du taux de plaquettes de plus de 50% par rapport à la valeur initiale, un signe de thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH 2) n'a été mise en évidence chez aucun patient. Pour les 2 groupes (prophylaxie ou curatif), les doses de daltéparine (anti-Xa UI/kg) nécessaires pour atteindre les activités anti-Xa (UI/ml) ciblées ont été inversement liés à l'âge (r2 = 0,64, P = 0,017 ; r2 = 0,13, P = 0,013). La prévisibilité de l'effet anticoagulant avec une posologie adaptée en fonction du poids semble être réduite chez les enfants par rapport aux adultes, probablement en raison de l'altération de la liaison aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

Ce pic est décalé entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure si la daltéparine est administrée en 1 injection par jour.

Distribution

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées.

Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures.

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations à risque :

Sujet âgé :

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

Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (voir rubrique 4.4).

Hémodialyse :

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

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont en principe pas modifiés, sauf avec des doses importantes, où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

Population pédiatrique

Les nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois environ ou < 5 kg présentent des besoins augmentés en héparine de bas poids moléculaires par kilogramme, en raison d'un volume de distribution plus important. Des explications alternatives pour l'exigence augmentée d'HBPM en fonction du poids corporel chez les jeunes enfants incluent la pharmacocinétique altérée de l'héparine et/ou une diminution de l'expression de l'activité anticoagulante de l'héparine chez les enfants en raison des concentrations plasmatiques diminuées d'antithrombine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des études de toxicité après administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogenèse et toxicité de la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à + 30° C.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,2 ml en seringue pré-remplie (verre de type I) munie d'un capuchon protecteur d'aiguille (sans latex), d'un joint de piston (caoutchouc chlorbutyl), d'une tige de piston (polyéthylène) et d'un système de sécurité de l'aiguille. Boîte de 2 ou 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utilisation du système de sécurité de l'aiguille :

Le système de sécurité de l'aiguille consiste en un dispositif de sécurité en plastique rattaché à l'étiquette collée sur la seringue. Il est destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

Le système de sécurité nécessite pour être activé, les actions suivantes :

- Saisir le bout du système de sécurité en plastique et l'éloigner du capuchon protecteur de l'aiguille.



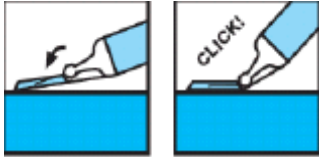
- Ôter le capuchon protecteur de l'aiguille.



- Injecter selon le protocole habituel.



- Retirer l'aiguille du patient.
- Placer le système de sécurité de l'aiguille en plastique contre une surface dure et stable.
- Faire pivoter avec une main le corps de la seringue vers le haut de manière à introduire l'aiguille dans le dispositif : un clic audible confirme le verrouillage de l'aiguille.
- Plier l'aiguille jusqu'à ce que la seringue excède un angle de 45 degrés avec la surface plane pour la rendre inutilisable de manière irréversible.



- Eliminer la seringue de manière appropriée.

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

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

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

10803043: 0,2 ml en seringue pré-remplie (verre) ; boîte de 2.
10803044: 0,2 ml en seringue pré-remplie (verre) ; boîte de 10.

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 Mai 2017.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.