

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land/Pays/Land	BELGIË - BELGIQUE - BELGIEN
2. Deze openbare akte is ondertekend door : Le présent acte a été signé par : Diese öffentliche Urkunde ist unterschrieben von :	Brasseur Séverine
3. Handelend in hoedanigheid van : Agissant en qualité de : In seiner/ihrer Eigenschaft als :	Attaché/Attaché/Attaché
4. Is voorzien van het zegel van : Est revêtu du sceau de : Sie ist versehen mit dem Siegel des/der :	FAGG/AFMPS/FAGG/FAMPS
Voor echt verklaard / Attesté / Bestätigt	
5. Te Brussel/A Bruxelles/In Brüssel	6. Op/Le/Am : 22/10/2020
7. Door FOD Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking Par le SPF Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération au Développement Durch FÖD Auswärtige Angelegenheiten, Außenhandel und Entwicklungszusammenarbeit	
8. Onder Nr./Sous le n°/Unter Nr. : 20105395548	
9. Stempel/Sceau/Stempel:	10. Ondertekening/Signature/Unterschrift:
	

Prijs/Prix/Preis: **20.00 EUR**

Deze Apostille waarborgt de authenticiteit van de inhoud van het document niet.

Cette Apostille ne garantit pas l'authenticité du contenu du document.

Diese Apostille dient nicht dem Beweis des Authentizität des Inhalts des Dokuments.

Ongeldige elektronische handtekening?

Deze Apostille controleren?

Signature électronique invalide?

Vérifier cette Apostille?

Ungültige elektronische Unterschrift?

Diese Apostille überprüfen?

legalisation.diplomatie.be/help

legalweb.diplomatie.be



AGENCIA FEDERAL DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACEUTICO¹

*Este certificado està de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud.
(Se adjuntan instrucciones generales y notas aclaratorias)*

N° de este certificado: **20201020012**

País exportador (certificador): BELGICA

País importador (solicitante): CHILE

1. Nombre y forma farmacéutica del producto: FRAGMIN 2500 IU (anti-Xa)/0.2ml - Solución inyectable (jeringas precargadas)
- 1.1 Principio(s) y cantidades² por unidad de dosis³ - composición completa incluyendo excipientes: ver adjunto⁴:
Dalteparin. natric. 2500 IU (anti-Xa)
Natr. chlorid. 0-1.5mg - Natr. hydroxid. q.s. - Acid. hydrochloric. q.s. - Aqua ad iniectionem q.s. ad 0.2ml
- 1.2 ¿Está este producto autorizado para su comercialización y uso en el país exportador?⁵ sí
- 1.3 ¿Se comercializa este producto actualmente en el mercado del país exportador? sí
Tiempo de durabilidad: 36 meses
- 2A.1 Número de la autorización de comercialización⁷ y fecha de autorización:
BE153517 - 18 diciembre 1990
- 2A.2 Titular de la Autorización de Comercialización: PFIZER SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica
- 2A.3 Actividad del Titular de la Autorización de Comercialización⁸: c
- 2A.3.1 Nombre y dirección del fabricante de la forma farmacéutica⁹:
Fabricante a granel, embalaje primario:
- Catalent France Limoges S.A.S. - Z.I. Nord - 87 rue de Dion Bouton - 87000 Limoges - Francia
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co. KG, Schützenstrasse 87 et 99-101 - 88212 Ravensburg - Alemania
- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bélgica
Embalaje secundario:
- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bélgica
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania
- Catalent France Limoges S.A.S. - Z.I. Nord - 87 rue de Dion Bouton - 87000 Limoges - Francia
Control de calidad:
- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bélgica (pruebas por lote)
- Catalent France Limoges S.A.S. - Z.I. Nord - 87 rue de Dion Bouton - 87000 Limoges - Francia (pruebas por lote)
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co. KG, Schützenstrasse 87 et 99-101 - 88212 Ravensburg - Alemania (inspección visual, esterilidad y volumen inyectable)
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania (inspección visual, pruebas de esterilidad)
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania (Inspección visual, pruebas de esterilidad)
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Helmut-Vetter Str. 10, 88213 Ravensburg, Alemania (inspección visual)

Liberar:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bélgica
- Catalent France Limoges S.A.S. - Z.I. Nord - 87 rue de Dion Bouton - 87000 Limoges - Francia

2A.4 ¿El resumen básico de aprobación se adjunta?¹⁰ no; disponible bajo solicitud.

2A.5 ¿La información autorizada del producto que se adjunta está completa y de acuerdo con la autorización?¹¹ sí

2A.6 Solicitante del certificado¹²: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, BELGICA.

2B. No aplicable ⁶

3. La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica¹⁴: sí (solamente para Bélgica)

3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina: 2 años (solamente para Bélgica)

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? Sí (solamente para Bélgica)

3.3 ¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud?¹⁵ sí (solamente para Bélgica)

4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación con todos los aspectos de la fabricación del producto?¹⁶ sí

Dirección de la Autoridad certificadora :	Agencia federal de medicamentos y productos sanitarios - afmps, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruselas (Belgica)	
Teléfonos : +32 2 528 40 00	www.fagg-afmps.be	certificates@fagg-afmps.be
Sello y fecha : 20/10/2020 		Nombre de la persona autorizada : Xavier De Cuyper, Administrador General - CEO On Behalf Séverine Brasseur, DG Inspection - File Manager

Instrucciones generales

Favor referirse a la guía para instrucciones completas sobre cómo llenar este formulario e información sobre la implementación del esquema.

Los formularios son adecuados para generarse por computadora. Deben enviarse siempre en original, con respuestas impresas en caracteres en vez de llenados a mano.

Hojas adicionales pueden ser anexadas, si son necesarias, para incluir observaciones y explicaciones.

Notas explicatorias

1. Este certificado, que se emite en el formato recomendado por la OMS, establece el estado de un producto farmacéutico y del solicitante del certificado, en el país de exportación. Es únicamente para un solo producto ya que las disposiciones de manufactura y la información aprobada para diferentes formas farmacéuticas y diferentes concentraciones, podrían variar.
2. Usar, cuando sea posible, Nombres Internacionales No Patentados (INNs) o nombres nacionales no patentados.
3. La fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica debe especificarse en el certificado o puede ser anexada.
4. Se prefieren detalles de la composición cuantitativa, pero su provisión está sujeta al acuerdo del tenedor de la licencia del producto.
5. Cuando sea aplicable, anexar detalles de alguna restricción aplicable a la venta, distribución o administración del producto que se especifique en la licencia del producto.
6. Secciones 2A y 2B son mutuamente exclusivas.
7. Indicar, cuando sea aplicable, si la licencia es provisional, o si el producto aún no ha sido aprobado.
8. Especificar si la persona responsable de colocar el producto en el mercado:
 - (a) manufactura la forma farmacéutica;
 - (b) empaca y/o etiqueta la forma farmacéutica manufacturada por una compañía independiente;
 - (c) no está involucrada en ninguno de los dos puntos anteriores
9. Esta información sólo puede ser proporcionada con el consentimiento del tenedor de la licencia del producto o, en el caso de productos no registrados, del solicitante. No completar esta sección indica que la parte interesada no está de acuerdo en incluir esta información.
Debe anotarse que la información concerniente al lugar de producción es parte de la licencia del producto. Si el lugar de producción es cambiado, la licencia debe actualizarse o ya no será válida.
10. Esto se refiere al documento, preparado por algunas autoridades regulatorias nacionales, que resume la base técnica sobre la cual el producto ha sido licenciado.
11. Esto se refiere a la información del producto aprobada por la autoridad nacional regulatoria competente, tal como Resumen de Características del Producto (SPC).
12. En esta circunstancia, se requiere permiso del tenedor de la licencia del producto para emitir el certificado. Este permiso debe ser otorgado a la autoridad por el solicitante.
13. Favor indicar la razón que el solicitante ha proporcionado para no solicitar el registro:
 - (a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para el tratamiento de condiciones—particularmente enfermedades tropicales—no endémicas en el país de exportación;
 - (b) el producto ha sido reformulado con el propósito de mejorar su estabilidad bajo condiciones tropicales;
 - (c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes no aprobados para usarse en productos farmacéuticos en el país de importación;
 - (d) el producto ha sido reformulado para cumplir con un límite máximo de dosificación diferente para un ingrediente activo;
 - (e) cualquier otra razón, favor especificar.
14. No aplicable significa que la manufactura toma lugar en un país diferente del país que emite el certificado del producto y la inspección es conducida bajo el amparo del país de manufactura.
15. Los requerimientos de las buenas prácticas de manufactura y control de calidad de los medicamentos referidos en el certificado, son aquéllos incluidos en el repote treinta y dos del Comité Experto en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, Reporte Técnico de la OMS Serie No. 823, 1992, Anexo 1. Recomendaciones específicamente aplicables para productos biológicos han sido formulados por el Comité Experto de la OMS en Estandarización Biológica (Reporte Técnico de la OMS Serie No. 822, 1992, Anexo 1).
16. Esta sección debe completarse cuando el tenedor de la licencia del producto o solicitante se ajuste al status (b) o (c) como se describe en el numeral 8 antes citado. Es de particular importancia cuando contratistas extranjeros están involucrados en la manufactura del producto. En estas circunstancias, el solicitante debe suministrar a la autoridad que certifica, la información para identificar las partes contratantes responsable de cada etapa de la manufactura de la forma farmacéutica terminada, y la extensión y naturaleza de cualquier control ejecutado sobre cada una de estas partes.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Seringues préremplies: voie sous-cutanée.

Ampoules: voie intraveineuse ou sous-cutanée.

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

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

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

1. Traitement préventif des accidents thromboemboliques

Posologie

- Chez les patients présentant un risque modéré de thrombose
 - Le jour de l'intervention: 1 à 2 heures avant l'intervention, on administrera 2.500 IU d'anti-Xa.
 - Les jours suivants: on administrera 2.500 IU d'anti-Xa une fois par jour.
- Chez les patients présentant un risque plus élevé de thrombose (en particulier dans certaines formes de cancer et dans certaines interventions orthopédiques comme les prothèses totales de hanche)
 - 1) Administration préopératoire:
 - Soit le soir précédant l'intervention: 5.000 IU d'anti-Xa.
 - Soit le jour de l'intervention: 1 à 2 heures avant l'intervention, on administrera 2.500 IU d'anti-Xa; on répétera l'injection après 12 heures.
 - 2) Administration postopératoire:

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

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

HémodialysePosologie

- Chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie
 - Dose initiale: bolus de 5 à 10 IU d'anti-Xa/kg.
 - Dose d'entretien: perfusion de 4 à 5 IU d'anti-Xa/kg/heure.Les taux plasmatiques d'anti-Xa devraient se situer entre 0,2 et 0,4 IU/ml.
- Chez les patients présentant un risque faible ou inexistant d'hémorragie
 - Dose initiale: bolus de 30 à 40 IU d'anti-Xa/kg.
 - Dose d'entretien: perfusion de 10 à 15 IU d'anti-Xa/kg/heure.
- En cas d'hémodialyse de courte durée (≤ 4 heures), la posologie ci-dessus peut être remplacée par
 - Dose unique: bolus de 80 IU d'anti-Xa/kg, ce qui représente habituellement une injection unique d'environ 5.000 IU d'anti-Xa.
 - Il est nécessaire de prévoir 2.500 IU d'anti-Xa pour le rinçage des tuyaux.

Dans tous ces cas, l'activité anti-Xa plasmatique devrait se situer entre 0,5 et 1 IU d'anti-Xa/ml.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

2. Traitement curatif des accidents thromboemboliques: thrombose veineuse profondePosologie

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

- Injection sous-cutanée, une fois par jour

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

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

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

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

Mode d'administration

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

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

Posologie

- Mois 1

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

- Mois 2 à 6

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

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

- Réductions posologiques en cas de thrombocytopénie chimio-induite

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

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

Réduction de la dose de Fragmin en cas de thrombocytopénie 50.000-100.000/mm ³			
Poids corporel (kg)	Dose prévue de Fragmin (IU)	Dose réduite de Fragmin (IU)	Réduction posologique moyenne (%)
≤56	7.500	5.000	33
57 à 68	10.000	7.500	25
69 à 82	12.500	10.000	20
83 à 98	15.000	12.500	17
≥99	18.000	15.000	17

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

Il est possible d'instaurer simultanément un traitement anticcagulant par voie orale au moyen d'antagonistes de la vitamine K. Le traitement par Fragmin sera poursuivi jusqu'à ce que les

taux du complexe prothrombine (facteurs II, VII, IX et X) soient revenus à un niveau thérapeutique. Habituellement, un traitement combiné d'au moins 5 jours est requis.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fragmin chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

La détermination des taux maximaux d'anti-Xa environ 4 heures après l'administration de la dose doit être envisagée chez certaines populations particulières recevant Fragmin, dont les enfants. Lors d'un traitement thérapeutique avec des doses administrées une fois par jour, les taux maximaux d'anti-Xa, déterminés 4 heures après l'administration de la dose, doivent être maintenus en général entre 0,5 et 1,0 IU/ml. En cas de fonction rénale physiologique faible et variable, telle qu'observée chez les nouveau-nés, une surveillance étroite des taux d'anti-Xa est justifiée. Lors d'un traitement prophylactique, les taux d'anti-Xa doivent être maintenus en général entre 0,2 et 0,4 IU/ml.

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

4.3. Contre-indications

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

- Hypersensibilité à la daltéparine sodique, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres héparines de faible poids moléculaire, à d'autres héparines ou aux substances d'origine porcine.
- Antécédents suspectés ou avérés de thrombocytopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II).
- Ulcère gastroduodéal aigu.
- Hémorragie cérébrale ou toute autre hémorragie active.
- Troubles graves de la coagulation.
- Endocardite septique aiguë ou subaiguë.
- Traumatismes et interventions chirurgicales au niveau du système nerveux central, des yeux ou des oreilles.
- Il est contre-indiqué d'effectuer une anesthésie péridurale, une rachianesthésie ou une rachicentèse lors d'un traitement à doses élevées de daltéparine (comme celles administrées dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde aiguë, d'une embolie pulmonaire et d'une maladie de l'artère coronaire instable) (voir rubrique 4.4.).
- Les présentations de Fragmin contenant de l'alcool benzylique (flacon contenant 10 ml de Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml et flacon contenant 4 ml de Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml) ne doivent pas être administrées aux prématurés et 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 également les rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Risque d'hémorragie

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

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

Anesthésie péridurale ou rachianesthésie

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

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

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

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

Valves cardiaques prothétiques

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

Thrombocytopénie

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

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

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

Contrôle des taux d'anti-Xa

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

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

Hyperkaliémie, insuffisance rénale

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

Les patients sous hémodialyse chronique avec la daltéparine ont, en règle générale, besoin de moins d'ajustements des dosages, et par conséquent besoin de moins de contrôles des taux d'anti-Xa. Les patients traités dans le cadre d'une hémodialyse aiguë peuvent être plus instables et leur indice thérapeutique est plus étroit. Chez ces patients, l'activité anti-Xa doit être surveillée de manière plus stricte.

Lors d'un traitement à long terme d'une maladie coronarienne instable, comme par ex. avant une revascularisation, une réduction de la posologie doit être envisagée lors d'une fonction rénale réduite (créatinémie $> 150 \mu\text{mol/l}$).

Interchangeabilité avec d'autres anticoagulants

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

Population pédiatrique

L'expérience clinique chez l'enfant est limitée. Les taux d'anti-Xa doivent être contrôlés lorsque la daltéparine est utilisée chez l'enfant.

L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique comme conservateur a été associée à un « gasping syndrome » fatal (trouble respiratoire caractérisé par un halètement persistant) chez les nouveau-nés prématurés (voir rubrique 4.6).

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

Population gériatrique

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

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

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

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

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

Il a été démontré que l'héparine interagit avec les médicaments suivants: nitroglycérine par voie intraveineuse, pénicilline à des doses élevées, sulfinpyrazone, probénécide, acide étacrynique, agents cytostatiques, quinine, antihistaminiques, digitaline et tétracyclines. Des interactions existent également avec le tabagisme et l'acide ascorbique. Toute interaction entre ces substances et la daltéparine ne peut dès lors être exclue.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antithrombotique. Code ATC: B01AB04.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

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 utilisée chez ces patients, les taux d'anti-Xa doivent être surveillés.

L'étude prospective la plus importante a évalué l'efficacité, la sécurité et la relation entre la dose et l'activité anti-Xa plasmatique de la daltéparine dans la prophylaxie et le traitement des thromboses veineuses et artérielles chez 48 enfants (Nohe et al, 1999).

73051000
27/12

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

Concept de l'essai	Patients	Diagnostic	Indication, Dose de daltéparine sodique, Activité anti-Xa souhaitée, Durée du traitement		
Essai clinique unicentrique, ouvert; (n = 48)	<u>Age:</u> Prématurés à 31 semaines - 18 ans <u>Sexe:</u> 32 garçons, 16 filles	Thrombose artérielle ou veineuse; Maladie veino-occlusive pulmonaire; Hypertension pulmonaire primaire	<u>Prophy-laxie:</u> (n = 10) 95 ± 52 anti-Xa IU/kg SC 1 fois/jour; 0,2 à 0,4 IU/ml 3-6 mois	<u>Traitement primaire:</u> (n = 25) 129 ± 43 anti-Xa IU/kg SC 1 fois/jour; 0,4 à 1,0 IU/ml 3-6 mois	<u>Traitement secondaire:</u> (n = 13) 129 ± 43 anti-Xa IU/kg SC 1 fois/jour; 0,4 à 1,0 IU/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 thromboprophylaxie. Parmi les 23 patients auxquels il avait été administré de la daltéparine pour le traitement antithrombotique primaire d'une thrombose artérielle ou veineuse, une reperméation complète a été observée chez 7/23 patients (30%), une reperméation partielle chez 7/23 patients (30%) et aucune reperméation chez 9/23 patients (40%). Parmi les 8 patients ayant reçu de la daltéparine en traitement antithrombotique secondaire après une thrombolyse réussie, la reperméation 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 reperméation n'a été observée. Un faible saignement, rapporté chez 2/48 enfants (4%) a disparu après diminution de la posologie. Les taux plaquettaires des patients étaient compris entre 37.000/mcl et 574.000/mcl. Les auteurs ont associé ces taux plaquettaires en dessous de la normale (150.000/mcl) au traitement immunosuppresseur. Une diminution du taux plaquettaire $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale, un signe de thrombocytopénie induite par l'héparine de type II (TIH 2), n'a été mise en évidence chez aucun patient. Pour les 2 groupes (prophylaxie et thérapeutique), les doses de daltéparine (anti-Xa IU/kg) nécessaires pour atteindre l'activité anti-Xa (IU/ml) souhaitée étaient inversement liées à l'âge ($r^2 = 0,64$, $P = 0,017$; $r^2 = 0,13$, $P = 0,013$). La prédictibilité 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 la liaison altérée aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiquesAbsorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Hémodialyse

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

Population pédiatrique

Les nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois environ ou de moins de 5 kg ont présenté des besoins augmentés en héparine de bas poids moléculaire (HBPM) par kilogramme, en raison d'un volume de distribution plus important. Des explications alternatives pour justifier cette augmentation du besoin en 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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

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

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

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

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

6.2. Incompatibilités

La solution pour injection peut être mélangée à une solution physiologique de NaCl (0,9%) ou à des solutions de glucose isotoniques (5%) en flacon de verre ou de plastique. La compatibilité de Fragmin avec d'autres médicaments n'ayant pas encore été étudiée, on n'ajoutera aucun autre médicament à une solution de Fragmin.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

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

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

La solution injectable est fournie dans une seringue préremplie à dose unique (verre de type I) munie d'un protecteur d'aiguille sans latex, d'un bouchon-piston (caoutchouc chlorobutyle), d'une tige de piston (polypropylène) et éventuellement d'un dispositif Needle-Trap.

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

Seringues graduées préremplies

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

Flacons

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

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

Ampoules

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Utilisation des flacons, des ampoules et des seringues préremplies

Pas d'exigences particulières.

Utilisation selon le protocole standard.

Utilisation de la seringue préremplie munie du dispositif Needle-Trap

Administration selon le protocole standard.

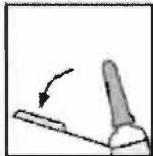
Après l'administration

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

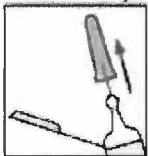
L'utilisateur doit effectuer certaines actions spécifiques pour "activer" le Needle-Trap; elles rendront l'aiguille inoffensive après l'administration de l'injection.

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

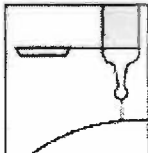
L'utilisateur saisit l'extrémité du piégeur d'aiguille en plastique et l'écarte du protecteur d'aiguille.



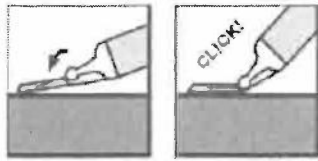
Retirer le protecteur d'aiguille de la seringue.



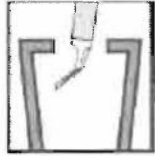
Administer l'injection normalement.



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



Éliminer correctement la seringue.



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

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml: BE153517
 Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, flacons contenant 4 ml: BE153501
 Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, ampoules contenant 4 ml: BE209361
 Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: BE153492
 Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml: BE189436
 Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml: BE172627
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, seringues contenant 1 ml: BE153447
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, ampoules contenant 1 ml: BE209377
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, flacon contenant 10 ml: BE192245
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml: BE196271
 Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml: BE196655
 Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml: BE196664
 Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: BE196673
 Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: BE175926

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

Dates de premières autorisations:

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

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: 27 juin 1996

Date de dernier renouvellement: 06 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation : 01/2017

16K30

U
T2021080
2017-08-01