

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie (0,3 ml) contient 1,5 mg de fondaparinux sodique.

Excipient(s) à effet notoire : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer (voir rubrique 5.1).

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que : insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale

La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée.

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thrombo-embolique veineux persiste au-delà du 9^{ème} jour post-opératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par fondaparinux sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaire (voir rubrique 5.1).

Patients en milieu médical, à haut risque d'évènements thrombo-emboliques selon une évaluation du risque individuel

La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical (voir rubrique 5.1).

Traitement de la thrombose veineuse superficielle

La dose recommandée de fondaparinux est de 2.5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée.

Les patients susceptibles de recevoir un traitement par fondaparinux 2,5 mg doivent présenter une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par un examen échographique ou d'autres méthodes objectives.

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic, après exclusion d'une Thrombose Veineuse Profonde (TVP) concomitante ou d'une thrombose veineuse superficielle à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 30 jours et au plus 45 jours chez les patients présentant un risque élevé de complications thrombo-emboliques (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les patients pourront s'auto-administrer le produit s'ils le souhaitent et sont capables de le faire.

Les médecins fourniront des instructions claires pour l'auto-injection.

- *Patients subissant une chirurgie ou toute autre intervention invasive*

Chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle et qui doivent subir une intervention chirurgicale ou un autre geste chirurgical invasif, le fondaparinux ne doit pas être administré, dans la mesure du possible, dans les 24 heures précédant l'intervention.

Le traitement par fondaparinux ne peut être repris qu'au moins 6 heures après l'intervention à condition que l'hémostase soit effective.

Populations particulières

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie, l'heure d'administration de la première injection de fondaparinux doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min.

La première injection de fondaparinux ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

- *Prévention des ETV (événements thrombo-emboliques)* - Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (voir rubrique 4.3), le fondaparinux ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (voir rubrique 4.3). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

- *Prévention des ETV* - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Pédiatrie - L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.

Faible poids corporel

- *Prévention des ETV* - Les patients d'un poids inférieur à 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux diminuant avec le poids, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.4.).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- saignement évolutif cliniquement significatif
- endocardite bactérienne aiguë
- insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voie sous cutanée uniquement. Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

Hémorragie

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

- *Pour la prévention des ETV* - Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Si un traitement concomitant par antivitamine

K est nécessaire, il sera administré selon les modalités définies à la rubrique 4.5. Les autres médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant en association d'autres médicaments augmentant le risque hémorragique.

Patients atteints de thrombose veineuse superficielle

Avant d'instaurer un traitement par fondaparinux, la présence d'une thrombose veineuse superficielle située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale doit être confirmée par échographie de compression ou d'autres méthodes objectives. Ces méthodes devront exclure également toute TVP associée.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du fondaparinux 2,5 mg chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle associée à une TVP ou présentant une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale (voir rubriques 4.2 et 5.1).

La tolérance et l'efficacité de la dose de 2,5 mg de fondaparinux n'ont pas été étudiées dans les groupes de patients suivants : patients présentant une thrombose veineuse superficielle après sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intraveineuse, patients ayant un antécédent de thrombose veineuse superficielle au cours des 3 mois précédents, patients ayant un antécédent de maladie thrombo-embolique au cours des 6 mois précédents, ou patients ayant un cancer en cours d'évolution (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Rachianesthésie/Anesthésie péridurale

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes rachidiens ou périduraux, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration du fondaparinux au décours d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase.

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (voir rubrique 5.2). Chez les patients âgés, le fondaparinux sera utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).

Sujets de faible poids

- *Prévention des ETV* - Les patients d'un poids inférieur à 50 kg présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, le fondaparinux sera utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

- *Prévention des ETV* - L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min présentent un risque hémorragique accru ainsi qu'un risque accru d'évènements thrombo-emboliques veineux et seront traités avec précaution (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2). Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les données cliniques disponibles sont limitées.

- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (voir rubrique 4.3). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique sévère

- *Prévention des ETV* - Aucune adaptation posologique du fondaparinux n'est nécessaire. Cependant l'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû à la déficience en facteurs de coagulation chez ces patients (voir rubrique 4.2).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Patients ayant une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (Thrombocytopénie Induite par l'Héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez des patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire et il n'existe habituellement pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées.

Allergie au latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Les anticoagulants oraux (warfarine), les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. La dose de fondaparinux (10 mg) utilisée dans les études d'interaction était plus élevée que la dose recommandée dans les indications actuelles. Le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR, ni le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

Relais par un autre médicament anticoagulant

Si un relais doit être initié avec de l'héparine ou une HBPM, la première injection sera, en règle générale, administrée 24 heures après la dernière injection du fondaparinux.

Si un relais par les antivitamines K est nécessaire, le traitement par le fondaparinux doit être poursuivi jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone cible.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal, du fait d'une exposition limitée. Il n'existe pas de donnée suffisamment pertinente concernant l'administration du fondaparinux chez la femme enceinte. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.

Fécondité

Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible, Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux) et d'anémie.

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 4.4.).

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez :

- 3 595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après un traitement prophylactique initial d'une semaine (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 1 407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 425 patients en milieu médical, à risque d'évènements thrombo-emboliques, traités jusqu'à 14 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 2 517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux et traités par fondaparinux pendant en moyenne 7 jours (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml et Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical. Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infections et infestations</i>			infections de la cicatrice chirurgicale

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	anémie, hémorragie post-opératoire, hémorragie utéro-vaginale*, hémoptysie, hématurie, hématome, saignement gingival, purpura, épistaxis, saignement gastro-intestinal, hémarthrose*, saignement oculaire*, ecchymose*	thrombopénie, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	saignements rétropéritonéaux*, saignements hépatiques, intracrâniens/ intracérébraux*
<i>Affections du système immunitaire</i>			réaction allergique (incluant de très rares cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactoïde/ anaphylactique)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			hypokaliémie, azote non protéique (ANP) augmenté ^{1*}
<i>Affections du système nerveux</i>		céphalées	anxiété, confusion, étourdissement, somnolence, vertige
<i>Affections vasculaires</i>			hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		dyspnée	toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements	douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées
<i>Affections hépatobiliaires</i>		anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques	bilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		éruption érythémateuse, prurit	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème, œdème périphérique, douleur, fièvre, douleur thoracique, suintement de la cicatrice	réaction au site d'injection, douleur dans les jambes, fatigue, rougeurs, syncope, bouffées de chaleur, œdème génital

⁽¹⁾ ANP signifie azote non protéique comme l'urée, l'acide urique, l'acide aminé, etc.

* Les effets indésirables liés au médicament se sont produits sur les dosages élevés de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml.

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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.

Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-thrombotique.

Code ATC : B01AX05

Effets pharmacodynamiques

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (ATIII). En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'ATIII. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

A la dose de 2,5 mg, le fondaparinux ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), l'« activated clotting time » ou temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées.

Il n'existe habituellement pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). De rares cas de TIH ont toutefois été rapportés spontanément chez des patients traités par fondaparinux.

Etudes cliniques

Prévention pour une durée maximum de 9 jours des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur

Le programme de développement clinique du fondaparinux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV), c'est-à-dire : thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et embolies pulmonaires (EP) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

Plus de 8000 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phases II et III (fracture de hanche : 1711 patients, prothèse de hanche : 5829 patients, chirurgie majeure du genou : 1367 patients). Le fondaparinux 2,5 mg une fois par jour débuté 6 à 8 heures après l'intervention était comparé à l'énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention ou à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour débuté 12 à 24 heures après l'intervention.

Une analyse de l'ensemble des données de ces études a montré que le fondaparinux à la dose recommandée réduit significativement (de 54 % [IC 95 %: 44 % - 63 %]) l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) par rapport à l'énoxaparine dans les 11 jours suivant l'intervention, et ce quel que soit le type d'intervention. La majorité des événements du critère de jugement ont été diagnostiqués lors d'une phlébographie pré-programmée et étaient essentiellement constitués de TVP distales. L'incidence des TVP proximales a été également significativement réduite. L'incidence des ETV symptomatiques, incluant les EP, n'était pas significativement différente entre les groupes.

Dans les études versus énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention, un saignement majeur a été observé chez 2,8 % des patients du groupe fondaparinux traités par la dose recommandée, et chez 2,6 % des patients du groupe énoxaparine.

Prévention pendant les 24 jours suivant une période initiale d'une semaine de prophylaxie, des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie pour fracture de hanche

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, 737 patients ont reçu du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour pendant 7±1 jours après chirurgie pour fracture de hanche. A l'issue de cette période, 656 patients ont été randomisés pour recevoir du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour ou un placebo pendant 21±2 jours supplémentaires. Le fondaparinux réduit significativement l'incidence totale des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) par rapport au placebo [respectivement 3 patients (1,4 %) vs 77 patients (35 %)]. La majorité des événements thrombo-emboliques veineux observés (70/80) étaient des thromboses veineuses profondes asymptomatiques détectées par phlébographie. Le fondaparinux réduit également de façon significative l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques (TVP, et/ou EP) [respectivement, 1 patient (0,3 %) vs 9 (2,7 %)], dont 2 EP fatales, dans le groupe placebo. Les saignements majeurs, tous observés au niveau du site opératoire, ont été observés chez 8 patients (2,4 %) du groupe fondaparinux 2,5 mg et 2 (0,6 %) du groupe placebo. Aucun saignement fatal n'a été rapporté.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer

Dans une étude clinique, randomisée en double aveugle, 2927 patients ont reçu, pendant 7 ± 2 jours, le fondaparinux 2,5 mg une fois par jour ou daltéparine 5000 UI une fois par jour, avec une injection pré-opératoire de 2500 UI et une première injection post-opératoire de 2500 UI. Les principaux sites de chirurgie ont été : colon/rectum, estomac, foie, vésicule biliaire et voies biliaires. Soixante neuf pour cent des patients ont été opérés pour un cancer. Les patients ayant subi une chirurgie urologique (autre que rénale) ou gynécologique, laparoscopique ou vasculaire, n'ont pas été inclus dans l'étude.

Dans cette étude l'incidence totale des ETV a été de 4,6 % (47/1027) avec le fondaparinux, versus 6,1 % (62/1021) avec daltéparine ; la réduction de l'odds ratio [IC 95 %] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Cette différence d'incidence totale des ETV entre les groupes de traitement est statistiquement non significative, et principalement due à la réduction de l'incidence des TVP asymptomatiques d'origine

distale. L'incidence des TVP symptomatiques s'est révélée similaire entre les groupes de traitement : 6 patients (0,4 %) dans le groupe fondaparinux vs 5 patients (0,3 %) dans le groupe daltéparine. Dans l'important sous-groupe de patients opérés pour cancer (69 % de la population de patients), l'incidence des ETV a été de 4,7 % dans le groupe fondaparinux, versus 7,7 % dans le groupe daltéparine.

Des saignements majeurs ont été observés chez 3,4 % des patients dans le groupe fondaparinux et chez 2,4 % dans le groupe daltéparine.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, 839 patients ont reçu du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour, ou du placebo pendant 6 à 14 jours. Cette étude incluait des patients souffrant de pathologies aiguës, âgés d'au moins 60 ans, nécessitant de rester alités pendant une période d'au moins 4 jours, et hospitalisés pour insuffisance cardiaque congestive de stade III/IV selon la classification de la NYHA et/ou maladie respiratoire aiguë et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. Le fondaparinux réduit significativement le taux global d'événements thrombo-emboliques veineux comparé au placebo [respectivement 18 patients (5,6 %) versus 34 patients (10,5 %)]. La majorité des événements étaient des thromboses veineuses profondes distales asymptomatiques. Le fondaparinux réduit aussi significativement le taux d'embolies pulmonaires fatales associées [respectivement 0 patient (0,0 %) versus 5 patients (1,2 %)]. Des saignements majeurs ont été observés chez 1 patient (0,2 %) de chaque groupe.

Traitement des patients présentant une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique sans thrombose veineuse profonde (TVP) associée.

Une étude clinique randomisée, en double aveugle (CALISTO) a inclus 3 002 patients présentant une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par une échographie de compression. Les patients n'étaient pas inclus s'ils présentaient une TVP associée ou une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

Les patients étaient été exclus s'ils présentaient une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), un faible poids (<50 kg), un cancer en cours d'évolution, une EP (embolie pulmonaire) symptomatique, un antécédent récent de TVP/EP (<6 mois) ou de thrombose veineuse superficielle (<90 jours) ou de thrombose veineuse superficielle associée à une sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intra-veineuse, ou s'ils présentaient un risque hémorragique élevé.

Les patients randomisés ont reçu soit 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour soit un placebo pendant 45 jours en plus de bas de contention, d'analgésiques et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à action locale.

Les patients ont été suivis jusqu'au jour 77.

64 % de la population étaient des femmes, d'un âge médian de 58 ans,

4,4 % des patients présentaient une clairance de la créatinine <50 ml/min.

Le critère principal d'évaluation, un critère composite associant EP symptomatique, TVP symptomatique, extension de la thrombose veineuse superficielle symptomatique, récurrence de thrombose veineuse superficielle symptomatique ou décès jusqu'au jour 47, a diminué significativement de 5,9 % chez les patients sous placebo à 0,9 % chez les patients recevant 2,5 mg de fondaparinux (diminution du risque relatif de 85,2 % ; IC à 95 % : 73,7 % - 91,7 % [p<0,001]).

L'incidence de chaque composante thrombo-embolique du critère principal d'évaluation a aussi été significativement diminuée chez les patients recevant du fondaparinux, comme suit :

EP symptomatique [0 (0 %) versus 5 (0,3 %) (p=0,031)],

TVP symptomatique [3 (0,2 %) versus 18 (1,2 %) ; diminution du risque relatif de 83,4 % (p<0,001)],

extension de la thrombose veineuse superficielle symptomatique [4 (0,3 %) versus 51 (3,4 %) ; diminution du risque relatif de 92,2 % (p<0,001)],

récurrence de thrombose veineuse superficielle symptomatique [5 (0,3 %) versus 24 (1,6 %) ; diminution du risque relatif de 79,2 % (p<0,001)].

Les taux de mortalité ont été faibles et similaires entre les groupes de traitement avec 2 décès (0,1 %) dans le groupe fondaparinux contre 1 (0,1 %) dans le groupe placebo.

L'efficacité s'est maintenue jusqu'au jour 77 ; cette efficacité s'est également maintenue dans tous les sous-groupes étudiés tels que les patients présentant des varices et les patients présentant une thrombose veineuse superficielle en dessous du genou.

Une hémorragie majeure est survenue pendant le traitement chez un patient recevant du fondaparinux (0,1 %) et un patient sous placebo (0,1 %).

Une hémorragie non majeure cliniquement significative est survenue chez 5 patients recevant du fondaparinux (0,3 %) et 8 patients sous placebo (0,5 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la C_{max} moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.

Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une C_{max} et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.

Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,39 (31 %), T_{max} (h) : 2,8 (18 %) et C_{min} (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,50 (32 %) et C_{min} (mg/l) : 0,19 (58 %).

Distribution

Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97,0 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).

Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'ATIII, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Biotransformation

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.

Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.

Elimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

Populations particulières

Pédiatrie - Le fondaparinux n'a pas été étudié dans cette population pour la prévention des événements

thrombo-emboliques veineux ou pour le traitement d'une thrombose veineuse superficielle.

Sujets âgés - Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale - Comparée aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères.

Sexe - Après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Origine ethnique - Les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.

Poids corporel - La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de poids).

Insuffisance hépatique - Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C_{max} et l'AUC des concentrations totales (i.e. liées et non liées) ont diminué respectivement de 22% et 39%, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII, secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4)

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études chez l'animal ne permettent pas de conclure concernant la toxicité sur les fonctions de reproduction du fait d'une exposition limitée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium

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 ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cylindre en verre de type I (1 ml) muni d'une aiguille 27 gauge x 12,7 mm et d'un capuchon d'élastomère de bromobutyl ou chlorobutyl pour le piston.

Arixtra est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies. Il existe deux types de seringues :

- Seringue avec un piston jaune et un système de sécurité automatique
- Seringue avec un piston jaune et un système de sécurité manuel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.

Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.

Les instructions pour auto-administration sont présentées dans la notice.

Le système de sécurité des seringues pré-remplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

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

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/02/206/005-008

EU/1/02/206/024

EU/1/02/206/025

EU/1/02/206/026

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

Date de la première autorisation : 21 mars 2002

Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie (0,5 ml) contient 2,5 mg de fondaparinux sodique.

Excipient(s) à effet notoire : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer (voir rubrique 5.1).

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que : insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les adultes pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.

Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale

La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée.

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thrombo-embolique veineux persiste au-delà du 9^{ème} jour post-opératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par fondaparinux sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires (voir rubrique 5.1).

Patients en milieu médical, à haut risque d'évènements thrombo-emboliques selon une évaluation du risque individuel

La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'angor instable/de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-)

La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administré par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours au maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme.

Si un patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP), de l'héparine non fractionnée (HNF), sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement présenté par le patient, incluant le temps écoulé depuis la dernière injection de fondaparinux (voir rubrique 4.4). Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être recommencée après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot AI/IDM ST-, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 2 heures après retrait du cathéter.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+)

La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour. La première dose de fondaparinux sera administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme.

Si le patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP) non primaire, de l'héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement du patient incluant le temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose de fondaparinux (voir rubrique 4.4). Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être reprise après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot IDM ST+, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 3 heures après retrait du cathéter.

- *Patients bénéficiant d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC)*
Si le patient IDM ST+ ou AI/IDM ST- doit bénéficier d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC), le fondaparinux, si possible, ne devra pas être administré pendant les 24 heures précédant l'acte chirurgical et ne pourra être réadministré que 48 heures après.

Traitement de la thrombose veineuse superficielle

La dose recommandée de fondaparinux est de 2.5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée.

Les patients susceptibles de recevoir un traitement par fondaparinux 2,5 mg doivent présenter une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par un examen échographique ou d'autres méthodes objectives. Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une

Thrombose Veineuse Profonde (TVP) concomitante ou d'une thrombose veineuse superficielle à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 30 jours et au plus 45 jours chez les patients présentant un risque élevé de complications thrombo-emboliques (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les patients pourront s'auto-administrer le produit s'ils le souhaitent et sont capables de le faire. Les médecins fourniront des instructions claires pour l'auto-injection.

- *Patients subissant une chirurgie ou toute autre intervention invasive*

Chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle et qui doivent subir une intervention chirurgicale ou un autre geste chirurgical invasif, le fondaparinux ne doit pas être administré, dans la mesure du possible, dans les 24 heures précédant l'intervention.

Le traitement par fondaparinux ne peut être repris qu'au moins 6 heures après l'intervention, à condition que l'hémostase soit effective.

Populations particulières

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux survenant après une intervention chirurgicale

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie, l'heure d'administration de la première injection de fondaparinux doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min.

La première injection de fondaparinux ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

- *Prévention des ETV (événements thrombo-emboliques)* - Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (voir rubrique 4.3), le fondaparinux ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).
- *Traitement de l'angor instable/IDM ST- et IDM ST+*, le fondaparinux ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (voir rubrique 4.3). Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min.
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (voir rubrique 4.3). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

- *Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDMST- et IDMST+* - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Pédiatrie - L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.

Faible poids corporel

- *Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDMST- et IDMST+* – Les patients d'un poids inférieur à 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux diminuant avec le poids, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.4.)
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

- *Administration sous-cutanée*
Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.
- *Administration par voie intraveineuse (première injection chez les patients présentant un IDMST+ uniquement)*
L'administration intraveineuse de fondaparinux devra être réalisée via une voie veineuse pré-existante, soit directement dans la voie, soit en utilisant une mini poche de solution saline à 0,9 % de petit volume (25 ou 50 ml). Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie de fondaparinux, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. Il faudra injecter de la solution saline en quantité suffisante dans le cathéter pour s'assurer que le médicament a été administré dans sa totalité. En cas d'administration par mini poche, la perfusion devra être maintenue pendant 1 à 2 minutes supplémentaires.

Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- saignement évolutif cliniquement significatif
- endocardite bactérienne aiguë
- insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

Hémorragie

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

En prévention des événements thrombo-emboliques veineux, les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa,

héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Si un traitement concomitant par antivitamine K est nécessaire, il sera administré selon les modalités définies à la rubrique 4.5. Les autres médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

Pour le traitement de l'AI/IDM ST- et IDM ST+, le fondaparinux devra être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement concomitant par d'autres agents susceptibles d'accroître le risque hémorragique (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa ou les thrombolytiques).

Traitement de la thrombose veineuse superficielle - Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant en association d'autres médicaments augmentant le risque hémorragique.

Intervention coronaire percutanée (ICP) et risque de thrombus sur cathéter guidé

En cas d'ICP primaire chez les patients présentant un IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. De la même manière chez les patients présentant un AI/IDM ST- avec une affection mettant en jeu le pronostic vital qui requiert une revascularisation urgente, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. Ces patients sont ceux présentant un angor réfractaire ou récurrent associé à une déviation dynamique du segment ST, à une insuffisance cardiaque, à des troubles majeurs du rythme mettant en jeu le pronostic vital ou à une instabilité hémodynamique.

En cas d'ICP non primaire chez les patients présentant un AI/IDM ST- et IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux comme unique anticoagulant pendant l'ICP n'est pas recommandée en raison d'un risque accru de thrombus sur cathéter guidé (voir études cliniques rubrique 5.1). Par conséquent, pendant une ICP non primaire, l'HNF devra être ajoutée conformément aux pratiques médicales standard (voir posologie en rubrique 4.2).

Patients atteints de thrombose veineuse superficielle

Avant d'instaurer un traitement par fondaparinux, la présence d'une thrombose veineuse superficielle située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale doit être confirmée par échographie de compression ou d'autres méthodes objectives. Ces méthodes devront exclure également toute TVP associée.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du fondaparinux 2,5 mg chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle associée à une TVP ou présentant une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale (voir rubriques 4.2 et 5.1).

La tolérance et l'efficacité de la dose de 2,5 mg de fondaparinux n'ont pas été étudiées dans les groupes de patients suivants : patients présentant une thrombose veineuse superficielle après sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intraveineuse, patients ayant un antécédent de thrombose veineuse superficielle au cours des 3 mois précédents, patients ayant un antécédent de maladie thrombo-embolique au cours des 6 mois précédents, ou patients ayant un cancer en cours d'évolution (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Rachianesthésie/Anesthésie péridurale

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes rachidiens ou périduraux, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration du fondaparinux au décours d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase.

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de

l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (voir rubrique 5.2). Chez les patients âgés, le fondaparinux sera utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).

Sujets de faible poids

- *Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDMST- et IDMST+* - Les patients d'un poids inférieur à 50 kg présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, le fondaparinux sera utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale.

- *Prévention des ETV* - Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min présentent un risque hémorragique accru ainsi qu'un risque accru d'évènements thrombo-emboliques veineux et seront traités avec précaution (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2). Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les données cliniques disponibles sont limitées.
- *Traitement de l'angor instable/IDM ST- et IDM ST+* - Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 30 ml/min, les données disponibles sur l'utilisation du fondaparinux à la dose de 2,5 mg une fois par jour en ce qui concerne le traitement des AI/IDM ST- et IDM ST+ sont limitées. Par conséquent, il incombe au médecin d'évaluer si le bénéfice attendu du traitement est supérieur au risque encouru (voir rubriques 4.2 et 4.3).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (voir rubrique 4.3). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique sévère

- *Prévention des ETV et traitement de l'angor instable/IDMST- et IDMST+* - Aucune adaptation posologique du fondaparinux n'est nécessaire. Cependant l'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû à la déficience en facteurs de coagulation chez ces patients (voir rubrique 4.2).
- *Traitement de la thrombose veineuse superficielle* - Aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'utilisation du fondaparinux dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Patients ayant une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (Thrombocytopénie Induite par l'Héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez des patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire et il n'existe habituellement pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées.

Allergie au latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue pré-remplie peut contenir du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

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

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Les anticoagulants oraux (warfarine), les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. La dose de fondaparinux (10 mg) utilisée dans les études d'interaction était plus élevée que la dose recommandée dans les indications actuelles. Le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR, ni le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

Relais par un autre médicament anticoagulant

Si un relais doit être initié avec de l'héparine ou une HBPM, la première injection sera, en règle générale, administrée 24 heures après la dernière injection de fondaparinux.

Si un relais par les antivitamines K est nécessaire, le traitement par le fondaparinux doit être poursuivi jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone cible.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal, du fait d'une exposition limitée. Il n'existe pas de donnée suffisamment pertinente concernant l'administration du fondaparinux chez la femme enceinte. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.

Fécondité

Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible, Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux) et d'anémie.

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 4.4.).

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez :

- 3 595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après un traitement prophylactique initial d'une semaine (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 1 407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 425 patients en milieu médical, à risque d'événements thrombo-emboliques, traités jusqu'à

- 14 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 2 517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux et traités par fondaparinux pendant en moyenne 7 jours (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml et Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical. Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
<i>Infections et infestations</i>			infections de la cicatrice chirurgicale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	anémie, hémorragie post-opératoire, hémorragie utéro-vaginale*, hémoptysie, hématurie, hématome, saignement gingival, purpura, épistaxis, saignement gastro-intestinal, hémarthrose*, saignement oculaire*, ecchymose*	thrombopénie, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	saignements rétropéritonéaux*, saignements hépatiques, intracrâniens/intracérébraux*
<i>Affections du système immunitaire</i>			réaction allergique (incluant de très rares cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			hypokaliémie, azote non protéique (ANP) augmenté ^{1*}
<i>Affections du système nerveux</i>		céphalées	anxiété, confusion, étourdissement, somnolence, vertige
<i>Affections vasculaires</i>			hypotension

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		dyspnée	toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements	douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées
<i>Affections hépatobiliaires</i>		anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques	bilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		éruption érythémateuse, prurit	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		œdème, œdème périphérique, douleur, fièvre, douleur thoracique, suintement de la cicatrice	réaction au site d'injection, douleur dans les jambes, fatigue, rougeurs, syncope, bouffées de chaleur, œdème génital

⁽¹⁾ ANP signifie azote non protéique comme l'urée, l'acide urique, l'acide aminé, etc.

* Les effets indésirables liés au médicament se sont produits sur les dosages élevés de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Des saignements sont fréquemment rapportés chez les patients présentant un AI/IDM ST- et IDM ST+. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un AI/IDM ST-, l'incidence des saignements jugés majeurs a été de 2,1 % (fondaparinux) vs 4,1 % (énoxaparine) jusqu'au 9^{ème} jour inclus. Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un IDM ST+, l'incidence des hémorragies jugées sévères selon les critères TIMI modifiés a été de 1,1 % (fondaparinux) vs 1,4 % (contrôle [HNF/placebo]) jusqu'au 9^{ème} jour inclus.

Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un AI/IDM ST-, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés autres que les saignements (rapportés chez au moins 1 % des sujets recevant le fondaparinux) ont été : céphalée, douleur thoracique et fibrillation auriculaire.

Dans l'étude de phase III réalisée chez les patients présentant un IDM ST+, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés autres que les saignements (chez au moins 1 % des patients traités par fondaparinux), ont été : fibrillation auriculaire, fièvre, douleur thoracique, céphalée, tachycardie ventriculaire, vomissement et hypotension.

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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.

Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-thrombotique.

Code ATC : B01AX05

Effets pharmacodynamiques

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (ATIII). En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'ATIII. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

A la dose de 2,5 mg, le fondaparinux ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), l'« activated clotting time » ou temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées.

Il n'existe habituellement pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). De rares cas de TIH ont toutefois été rapportés spontanément chez des patients traités par fondaparinux.

Etudes cliniques

Prévention pour une durée maximum de 9 jours des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur

Le programme de développement clinique du fondaparinux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV), c'est-à-dire : thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et embolies pulmonaires (EP) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

Plus de 8000 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phases II et III (fracture de hanche : 1711 patients, prothèse de hanche : 5829 patients, chirurgie majeure du genou : 1367 patients). Le fondaparinux 2,5 mg une fois par jour débuté 6 à 8 heures après l'intervention était comparé à l'énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention ou à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour débuté 12 à 24 heures après l'intervention.

Une analyse de l'ensemble des données de ces études a montré que le fondaparinux à la dose recommandée réduit significativement (de 54 % [IC 95 %: 44 % - 63 %]) l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) par rapport à l'énoxaparine dans les 11 jours suivant l'intervention, et ce quel que soit le type d'intervention. La majorité des événements du critère de jugement ont été diagnostiqués lors d'une phlébographie pré-programmée et étaient essentiellement constitués de TVP distales. L'incidence des TVP proximales a été également significativement réduite. L'incidence des ETV symptomatiques, incluant les EP, n'était pas significativement différente entre les groupes.

Dans les études versus énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention, un saignement majeur a été observé chez 2,8 % des patients du groupe fondaparinux traités par la dose recommandée, et chez 2,6 % des patients du groupe énoxaparine.

Prévention pendant les 24 jours suivant une période initiale d'une semaine de prophylaxie, des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie pour fracture de hanche

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, 737 patients ont reçu du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour pendant 7±1 jours après chirurgie pour fracture de hanche. A l'issue de cette période, 656 patients ont été randomisés pour recevoir du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour ou un placebo pendant 21±2 jours supplémentaires. Le fondaparinux réduit significativement l'incidence totale des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) par rapport au placebo [respectivement 3 patients (1,4 %) vs 77 patients (35 %)]. La majorité des événements thrombo-emboliques veineux observés (70/80) étaient des thromboses veineuses profondes asymptomatiques détectées par phlébographie. Le fondaparinux réduit également de façon significative l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques (TVP, et/ou EP) [respectivement, 1 patient (0,3 %) vs 9 (2,7 %)], dont 2 EP fatales, dans le groupe placebo. Les saignements majeurs, tous observés au niveau du site opératoire, ont été observés chez 8 patients (2,4 %) du groupe fondaparinux 2,5 mg et 2 (0,6 %) du groupe placebo. Aucun saignement fatal n'a été rapporté.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer

Dans une étude clinique, randomisée en double aveugle, 2927 patients ont reçu, pendant 7 ± 2 jours, le fondaparinux 2,5 mg une fois par jour ou daltéparine 5000 UI une fois par jour, avec une injection pré-opératoire de 2500 UI et une première injection post-opératoire de 2500 UI. Les principaux sites de chirurgie ont été : colon/rectum, estomac, foie, vésicule biliaire et voies biliaires. Soixante neuf pour cent des patients ont été opérés pour un cancer. Les patients ayant subi une chirurgie urologique (autre que rénale) ou gynécologique, laparoscopique ou vasculaire, n'ont pas été inclus dans l'étude.

Dans cette étude l'incidence totale des ETV a été de 4,6 % (47/1027) avec le fondaparinux, versus 6,1 % (62/1021) avec daltéparine ; la réduction de l'odds ratio [IC 95 %] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Cette différence d'incidence totale des ETV entre les groupes de traitement est statistiquement non significative, et principalement due à la réduction de l'incidence des TVP asymptomatiques d'origine distale. L'incidence des TVP symptomatiques s'est révélée similaire entre les groupes de traitement : 6 patients (0,4 %) dans le groupe fondaparinux vs 5 patients (0,3 %) dans le groupe daltéparine. Dans l'important sous-groupe de patients opérés pour cancer (69 % de la population de patients), l'incidence des ETV a été de 4,7 % dans le groupe fondaparinux, versus 7,7 % dans le groupe daltéparine.

Des saignements majeurs ont été observés chez 3,4 % des patients dans le groupe fondaparinux et chez 2,4 % dans le groupe daltéparine.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, 839 patients ont reçu du fondaparinux 2,5 mg une fois par jour, ou du placebo pendant 6 à 14 jours. Cette étude incluait des patients souffrant de pathologies aiguës, âgés d'au moins 60 ans, nécessitant de rester alités pendant une période d'au moins 4 jours, et hospitalisés pour insuffisance cardiaque congestive de stade III/IV selon la classification de la NYHA et/ou maladie respiratoire aiguë et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. Le fondaparinux réduit significativement le taux global d'évènements thrombo-emboliques veineux comparé au placebo [respectivement 18 patients (5,6 %) versus 34 patients (10,5 %)]. La majorité des évènements étaient des thromboses veineuses profondes distales asymptomatiques. Le fondaparinux réduit aussi significativement le taux d'embolies pulmonaires fatales associées [respectivement 0 patient (0,0 %) versus 5 patients (1,2 %)]. Des saignements majeurs ont été observés chez 1 patient (0,2 %) de chaque groupe.

Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-)

OASIS 5 est une étude randomisée, en double aveugle, de non-infériorité, conduite chez environ 20 000 patients présentant un AI/IDM ST- et recevant 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour en sous-cutané versus 1 mg/kg d'énoxaparine en sous-cutané deux fois par jour. Tous les patients ont reçu le traitement médical standard pour l'AI/IDM ST-, parmi eux 34 % ont bénéficié d'une ICP et 9 % d'un pontage aorto-coronarien. La durée moyenne de traitement était de 5,5 jours dans le groupe fondaparinux et de 5,2 jours dans le groupe énoxaparine. En cas d'ICP, en fonction du moment de l'administration de la dernière dose en sous-cutanée et de l'utilisation planifiée d'anti GP IIb/IIIa, les patients recevaient un traitement adjuvant, soit de fondaparinux par voie intraveineuse (patients fondaparinux), soit d'HFN, adaptée en fonction du poids, par voie intraveineuse (patients énoxaparine). La moyenne d'âge des patients était de 67 ans, et environ 60 % étaient âgés d'au moins 65 ans. Environ 40 % et 17 % des patients avaient respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de ≥ 50 à < 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de ≥ 30 à < 50 ml/min).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant décès, infarctus du myocarde (IDM) et ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation. Parmi les patients du groupe fondaparinux, 5,8 % ont expérimenté un événement au 9^{ème} jour par rapport à 5,7 % pour les patients traités par énoxaparine (hasard ratio 1,01 ; IC 95 % : 0,90 - 1,13, valeur de p - non infériorité unilatérale = 0,003).

Au 30^{ème} jour, l'incidence de la mortalité, toutes causes confondues, a été réduite de manière significative, de 3,5 % dans le groupe énoxaparine à 2,9 % dans le groupe fondaparinux (hasard ratio 0,83 ; IC 95 % : 0,71 - 0,97 ; p = 0,02). Les incidences d'IDM et d'ischémie réfractaire n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes traités par fondaparinux et énoxaparine.

Au 9^{ème} jour, l'incidence des saignements majeurs dans les groupes fondaparinux et énoxaparine ont été respectivement de 2,1 % et de 4,1 % (hasard ratio 0,52 ; IC 95 % : 0,44 - 0,61, p < 0,001).

Dans les sous-groupes prédéfinis tels que sujets âgés, patients insuffisants rénaux, patients recevant un traitement concomitant anti-agrégant plaquettaire (aspirine, thiénoopyridines ou anti GP IIb/IIIa), les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi (saignements majeurs) étaient concordants.

Dans le sous-groupe de patients traités par fondaparinux ou énoxaparine ayant bénéficié d'une ICP, 8,8% et 8,2% respectivement, ont présenté un décès, un IDM ou une ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation (hazard ratio : 1.08, IC 95%, 0.92 ; 1.27). Dans ce sous-groupe, l'incidence des saignements majeurs sous fondaparinux ou énoxaparine a été respectivement de 2,2% et de 5,0% au 9^{ème} jour (hazard ratio : 0.43, IC 95%, 0.33 ; 0.57). Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP, l'incidence des thrombus sur cathéter guidé adjudiqués a été respectivement de 1.0% sous fondaparinux versus 0.3% sous énoxaparine.

Traitement de l'angor instable (AI) ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (IDM ST-) chez les patients ayant une ICP programmée avec adjonction d'HNF

OASIS 8/FUTURA est une étude réalisée chez 3235 patients avec un AI/IDM ST- à haut risque, devant subir une coronarographie et traités en ouvert par le fondaparinux. Dans cette étude, les 2026 patients pour lesquels une ICP était indiquée, ont été randomisés en double aveugle pour recevoir l'adjonction d'HNF selon deux schémas posologiques différents.

Tous les patients inclus ont reçu 2,5 mg de fondaparinux sous-cutané, une fois par jour, pendant 8 jours maximum, ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les patients randomisés ont reçu soit "une faible dose" d'HNF (50 UI/kg quelle que soit l'utilisation prévue d'anti GP IIb/IIIa; sans tenir compte du TCA) soit "une dose standard" d'HNF (85 UI/kg sans utilisation d'anti GP IIb/IIIa, en fonction du TCA ; 60 UI/kg si utilisation prévue d'anti GP IIb/IIIa, en fonction du TCA) immédiatement avant le début de l'ICP.

Les caractéristiques à l'inclusion et la durée du traitement par fondaparinux étaient comparables dans les deux groupes d'HNF. Chez les patients randomisés à "dose standard" d'HNF ou à "faible dose" d'HNF, la dose médiane d'HNF a été respectivement de 85 UI/kg et 50 UI/kg.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant, pendant la période péri-procédurale (définie de la randomisation jusqu'à 48 heures post-ICP), les saignements majeurs ou mineurs adjudiqués, ou des complications majeures au site d'accès vasculaire.

Résultats	Incidence		Odds Ratio ¹ (95%IC)	Valeurs du p
	Dose faible HNF N = 1024	Dose Standard HNF N = 1002		
Critère principal Saignements majeurs ou mineurs, ou complications majeures au site d'accès vasculaire en péri-ICP	4.7%	5.8%	0.80 (0.54, 1.19)	0.267
Critères secondaires				
Saignements majeurs en péri-ICP	1.4%	1.2%	1.14 (0.53, 2.49)	0.734
Saignements mineurs en péri-ICP	0.7%	1.7%	0.40 (0.16, 0.97)	0.042
Complications majeures au site d'accès vasculaire	3.2%	4.3%	0.74 (0.47, 1.18)	0.207
Saignements majeurs ou décès, IDM ou RCV au 30 ^{ème} jour en péri-ICP	5.8%	3.9%	1.51 (1.0, 2.28)	0.051
Décès, IDM ou RCV au 30 ^{ème} jour	4.5%	2.9%	1.58 (0.98, 2.53)	0.059

1: Odds ratio: Dose faible/Dose standard

Note: IDM –infarctus du myocarde. RCV – revascularisation du vaisseau cible

Chez les patients randomisés, l'incidence des thrombus sur cathéter guidé adjudiqués au cours d'une ICP a été respectivement de 0,1% (1/1002) avec la "dose standard" et 0,5% (5/1024) avec la "faible dose" d'HNF.

Quatre patients non randomisés (0,3%) ont présenté un thrombus sur le cathéter pour le diagnostic au cours de la coronarographie. Douze patients inclus (0,37%) ont présenté un thrombus du guide artériel, dont 7 ont été décrits pendant l'angiographie et 5 pendant l'ICP.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+)

OASIS 6, une étude en double aveugle, randomisée a été conduite chez environ 12 000 patients présentant un IDM ST+ afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour versus un traitement habituel (placebo (47%) ou HNF (53%). Tous les patients ont reçu les traitements standards pour l'IDM ST+, incluant les ICP primaires (31 %), les thrombolytiques (45 %) ou l'absence de reperfusion (24 %). Parmi les patients traités par un thrombolytique, 84% étaient traités par un agent non spécifique de la fibrine, principalement la streptokinase. La durée moyenne de traitement était de 6,2 jours dans le groupe fondaparinux. La moyenne d'âge des patients était de 61 ans, et environ 40 % étaient âgés d'au moins 65 ans. Environ 40 % et 14 % des patients avaient respectivement une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de ≥ 50 à < 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de ≥ 30 à < 50 ml/min).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est un critère composite regroupant décès et récurrences d'IDM dans les 30 jours suivant la randomisation. L'incidence de la mortalité/récurrences d'IDM au 30^{ème} jour a été significativement réduite de 11,1 % dans le groupe contrôle à 9,7 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio 0,86 ; IC 95 % : 0,77 - 0,96 ; p = 0,008). Dans la tranche de population prédéfinie pour comparer le fondaparinux au placebo [c'est-à-dire des patients traités par fibrinolytiques non spécifiques (77,3%), des patients non reperfusés (22%), des patients traités par fibrinolytiques spécifiques (0,3%), et des patients traités par ICP primaire (0,4%), l'incidence de la mortalité/récurrences d'IDM au 30^{ème} jour a été significativement réduite de 14,0% dans le groupe placebo à 11,3% dans le groupe fondaparinux (hazard ratio 0,80, IC 95% : 0,69 – 0,93, p = 0,003). Dans la tranche de population prédéfinie pour comparer le fondaparinux à l'HNF (c'est-à-dire des patients traités par ICP primaire (58,5%), des patients traités par fibrinolytiques spécifiques (13%), des patients traités par fibrinolytiques non spécifiques (2,6%) et des patients non reperfusés (25,9%), les effets du fondaparinux et de l'HNF sur l'incidence de la mortalité/récurrences d'IDM au 30^{ème} jour n'ont pas été statistiquement différents : 8,3% vs 8,7% respectivement (hazard ratio 0,94, IC 95% : 0,79 –

1,11, $p = 0,460$). Toutefois, dans la tranche de population évoquée précédemment, dans le sous-groupe de patients identifiés pour être thrombolysés ou ne pas être reperfusés (c'est-à-dire les patients ne bénéficiant pas d'ICP primaire), sous-groupe pour lequel le fondaparinux est indiqué, l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30^{ème} jour a été significativement réduite de 14,3% dans le groupe HNF à 11,5% dans le groupe fondaparinux (hazard ratio 0,79, IC 95% : 0,64 – 0,98, $p = 0,003$).

Au 30^{ème} jour, l'incidence de la mortalité, toutes causes confondues, a également été réduite significativement de 8,9 % dans le groupe contrôle à 7,8 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio 0,87 ; IC 95 % : 0,77 - 0,98 ; $p = 0,02$). La différence de mortalité observée entre les groupes a été statistiquement significative dans la première tranche de population (comparateur placebo) mais pas dans la seconde (comparateur HNF). Les bénéfices observés en termes de mortalité dans le groupe fondaparinux ont été maintenus jusqu'à la fin du suivi, au 180^{ème} jour.

Chez les patients revascularisés par thrombolyse, le fondaparinux a réduit significativement l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30^{ème} jour de 13,6 % dans le groupe contrôle à 10,9 % (hazard ratio 0,79 ; IC 95 % : 0,68 - 0,93 ; $p = 0,003$). Parmi les patients initialement non reperfusés, l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30^{ème} jour a été significativement réduite, de 15 % dans le groupe contrôle à 12,1 % dans le groupe fondaparinux (hazard ratio 0,79 ; IC 95 % : 0,65 - 0,97 ; $p = 0,023$). Chez les patients traités par ICP primaire, l'incidence de la mortalité/récidives d'IDM au 30^{ème} jour n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes [6,0% dans le groupe fondaparinux vs 4,8% dans le groupe contrôle ; hazard ratio 1,26 ; IC 95 % : 0,96 - 1,66].

Au 9^{ème} jour, 1,1 % des patients traités par fondaparinux et 1,4 % des patients du groupe contrôle ont présenté une hémorragie sévère. Chez les patients thrombolysés, une hémorragie sévère est survenue chez 1,3 % des patients traités par fondaparinux et chez 2,0 % des patients des groupes contrôle. Chez les patients initialement non reperfusés, l'incidence des hémorragies sévères a été de 1,2 % dans le groupe fondaparinux vs 1,5 % dans les groupes contrôle. Chez les patients bénéficiant d'une ICP primaire, l'incidence des hémorragies sévères a été de 1,0 % dans le groupe fondaparinux et 0,4 % dans les groupes contrôle.

Chez les patients bénéficiant d'une ICP primaire, l'incidence des thrombus sur cathéter guidé adjudiqués a été respectivement de 1.2% pour les patients traités par fondaparinux versus 0% pour les patients du groupe contrôle.

Dans les sous-groupes prédéfinis tels que sujets âgés, patients insuffisants rénaux, patients recevant un traitement concomitant anti-agrégant plaquettaire (aspirine, thiéno-pyridines), les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi (hémorragies sévères) étaient concordants.

Traitement des patients présentant une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique sans thrombose veineuse profonde (TVP) associée.

Une étude clinique randomisée, en double aveugle (CALISTO) a inclus 3 002 patients présentant une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par une échographie de compression. Les patients n'étaient pas inclus lorsqu'ils présentaient une TVP associée ou une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), un faible poids (<50 kg), un cancer en cours d'évolution, une EP (embolie pulmonaire) symptomatique, un antécédent récent de TVP/EP (<6 mois) ou de thrombose veineuse superficielle (<90 jours) ou de thrombose veineuse superficielle associée à une sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intra-veineuse, ou s'ils présentaient un risque hémorragique élevé.

Les patients randomisés ont reçu soit 2,5 mg de fondaparinux une fois par jour soit un placebo pendant 45 jours en plus de bas de contention, d'analgésiques et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à action locale.

Les patients ont été suivis jusqu'au jour 77.

64 % de la population étaient des femmes, d'un âge médian de 58 ans,

4,4 % des patients présentaient une clairance de la créatinine <50 ml/min.

Le critère principal d'évaluation, un critère composite associant EP symptomatique, TVP symptomatique, extension de la thrombose veineuse superficielle symptomatique, récurrence de thrombose veineuse superficielle symptomatique ou décès jusqu'au jour 47, a diminué significativement de 5,9 % chez les patients sous placebo à 0,9 % chez les patients recevant 2,5 mg de fondaparinux (diminution du risque relatif de 85,2 % ; IC à 95 % : 73,7 % - 91,7 % [$p < 0,001$]).

L'incidence de chaque composante thrombo-embolique du critère principal d'évaluation a aussi été significativement diminuée chez les patients recevant du fondaparinux, comme suit :

EP symptomatique [0 (0 %) versus 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)],

TVP symptomatique [3 (0,2 %) versus 18 (1,2 %) ; diminution du risque relatif de 83,4 % ($p < 0,001$)],

extension de la thrombose veineuse superficielle symptomatique [4 (0,3 %) versus 51 (3,4 %) ; diminution du risque relatif de 92,2 % ($p < 0,001$)],

récurrence de thrombose veineuse superficielle symptomatique [5 (0,3 %) versus 24 (1,6 %) ; diminution du risque relatif de 79,2 % ($p < 0,001$)].

Les taux de mortalité ont été faibles et similaires entre les groupes de traitement avec 2 décès (0,1 %) dans le groupe fondaparinux contre 1 (0,1 %) dans le groupe placebo.

L'efficacité s'est maintenue jusqu'au jour 77 ; cette efficacité s'est également maintenue dans tous les sous-groupes étudiés tels que les patients présentant des varices et les patients présentant une thrombose veineuse superficielle en dessous du genou.

Une hémorragie majeure est survenue pendant le traitement chez un patient recevant du fondaparinux (0,1 %) et un patient sous placebo (0,1 %).

Une hémorragie non majeure cliniquement significative est survenue chez 5 patients recevant du fondaparinux (0,3 %) et 8 patients sous placebo (0,5 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la C_{max} moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.

Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection sous-cutanée par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une C_{max} et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.

Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,39 (31 %), T_{max} (h) : 2,8 (18 %) et C_{min} (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,50 (32 %) et C_{min} (mg/l) : 0,19 (58 %).

Distribution

Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97,0 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).

Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'ATIII, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Biotransformation

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.

Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.

Elimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

Populations particulières

Pédiatrie - Le fondaparinux n'a pas été étudié dans cette population pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux ou pour le traitement d'une thrombose veineuse superficielle ou du syndrome coronaire aigu.

Sujets âgés - Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale - Comparée aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères.

Sexe - Après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Origine ethnique - Les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.

Poids corporel - La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de poids).

Insuffisance hépatique – Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C_{max} et l'AUC des concentrations totales (i.e. liées et non liées) ont diminué respectivement de 22% et 39%, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4)

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études chez l'animal ne permettent pas de conclure concernant la toxicité sur les fonctions de reproduction du fait d'une exposition limitée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium

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.

Si du fondaparinux sodique est ajouté à une mini poche de solution saline à 0,9 %, cette dernière devra idéalement être perfusée immédiatement ; toutefois, elle pourra être conservée à température ambiante jusqu'à 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cylindre en verre de type I (1 ml) muni d'une aiguille 27 gauge x 12,7 mm et d'un capuchon d'élastomère de bromobutyl ou chlorobutyl pour le piston.

Arixtra est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies. Il existe deux types de seringues :

- Seringue avec un piston bleu et un système de sécurité automatique
- Seringue avec un piston bleu et un système de sécurité manuel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.

L'administration intraveineuse devra se faire via une voie veineuse pré-existante, soit directement dans la voie, soit en utilisant une mini poche de solution saline à 0,9 % de petit volume (25 ou 50 ml).

Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.

Les instructions pour auto-administration par injection sous-cutanée sont incluses dans la notice.

Le système de sécurité des seringues pré-remplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/02/206/001-004
EU/1/02/206/021
EU/1/02/206/022
EU/1/02/206/023

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

Date de la première autorisation : 21 mars 2002
Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 5 mg/0,4 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 5 mg de fondaparinux sodique dans 0,4 ml de solution pour injection.

Excipient(s) à effet notoire : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de fondaparinux est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.

Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (International Normalized Ratio compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.

Populations particulières

Sujets âgés - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients de 75 ans et plus, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale - Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.4).

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients de poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Dans ce sous-groupe, après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie

quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 4.4).

Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pédiatrie - L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- saignement évolutif cliniquement significatif
- endocardite bactérienne aiguë
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voie sous cutanée uniquement. Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

L'expérience du traitement des patients hémodynamiquement instables par fondaparinux est limitée, et il n'y a pas d'expérience chez les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave.

Hémorragie

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

Comme pour les autres anticoagulants, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont bénéficié d'une intervention chirurgicale récente (< 3 jours) et seulement lorsqu'une hémostase chirurgicale a été établie.

Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Lors du traitement d'événements thrombo-emboliques veineux, un traitement concomitant par antivitamine K sera administré selon les modalités définies à la rubrique 4.5. Les autres

médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

Rachianesthésie/Anesthésie péridurale

Chez les patients recevant du fondaparinux à titre curatif pour le traitement d'évènements thrombo-emboliques veineux, à la différence du traitement préventif, les anesthésies péridurales ou les rachianesthésies ne doivent pas être utilisées lors d'actes chirurgicaux.

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (voir rubrique 5.2). Chez les patients de moins de 65 ans, de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans, traités aux doses recommandées pour des TVP ou des EP, l'incidence des hémorragies était respectivement de 3,0 %, 4,5 % et 6,5 %. Les incidences correspondantes pour les patients recevant enoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,5 %, 3,6 % et 8,3 %, alors que les incidences chez les patients recevant une Héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient respectivement 5,5 %, 6,6 % et 7,4 %. Chez les patients âgés, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).

Sujets de faible poids

L'expérience clinique est limitée chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution et à une posologie quotidienne de 5 mg dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

Le risque de saignement augmente avec la dégradation de la fonction rénale. Le fondaparinux est essentiellement excrété par le rein. L'incidence des hémorragies chez les patients traités aux doses recommandées pour une TVP ou une EP, et ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, était respectivement de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318), et 14,5 % (8/55). Les incidences correspondantes pour les patients traités par enoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) et 11,1 % (2/18), alors que les incidences chez les patients traités par une Héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient de respectivement 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) et 10,7 % (3/28).

Le fondaparinux est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal modéré (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). La durée de traitement ne doit pas être supérieure à celle évaluée dans les études cliniques (en moyenne 7 jours) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients ayant à la fois un poids élevé (> 100 kg) et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique sévère

L'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû au déficit en facteurs de coagulation chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Patients ayant une thrombocytopenie induite par l'héparine

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (Thrombocytopenie Induite par l'Héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur IV plaquettaire et il n'existe habituellement pas de réaction croisée avec le sérum des patients

ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées.

Allergie au latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

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

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques réalisées avec du fondaparinux, les anticoagulants oraux (warfarine) n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux; à la dose de 10 mg, utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR.

Les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

4.6 Fécondité, Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique concernant des grossesses exposées n'est actuellement disponible. Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal, du fait d'une exposition limitée. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.

Fécondité

Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible, Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 4.4.).

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez :

- 3 595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après un traitement prophylactique initial d'une semaine (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 1 407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 425 patients en milieu médical, à risque d'évènements thrombo-emboliques, traités jusqu'à

- 14 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 2 517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux et traités par fondaparinux pendant en moyenne 7 jours (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml et Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical. Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
<i>Infections et infestations</i>			infections de la cicatrice chirurgicale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	anémie, hémorragie post-opératoire, hémorragie utéro-vaginale*, hémoptysie, hématurie, hématome, saignement gingival, purpura, épistaxis, saignement gastro-intestinal, hémarthrose*, saignement oculaire*, ecchymose*	thrombopénie, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	saignements rétropéritonéaux*, saignements hépatiques, intracrâniens/ intracérébraux*
<i>Affections du système immunitaire</i>			réaction allergique (incluant de très rares cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactoïde/ anaphylactique)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			hypokaliémie, azote non protéique (ANP) augmenté ^{1*}
<i>Affections du système nerveux</i>		céphalées	anxiété, confusion, étourdissement, somnolence, vertige
<i>Affections vasculaires</i>			hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et</i>		dyspnée	toux

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>médiastinales</i>			
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements	douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées
<i>Affections hépatobiliaires</i>		anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques	bilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		éruption érythémateuse, prurit	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		œdème, œdème périphérique, douleur, fièvre, douleur thoracique, suintement de la cicatrice	réaction au site d'injection, douleur dans les jambes, fatigue, rougeurs, syncope, bouffées de chaleur, œdème génital

⁽¹⁾ ANP signifie azote non protéique comme l'urée, l'acide urique, l'acide aminé, etc.

* Les effets indésirables liés au médicament se sont produits sur les dosages élevés 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml.

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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.

Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-thrombotique, code ATC : B01AX05

Effets pharmacodynamiques

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (antithrombine). En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Aux doses utilisées pour le traitement, le fondaparinux ne modifie pas, de façon cliniquement pertinente, les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées.

A doses plus élevées, le TCA peut être modifié de façon modérée. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié, de façon significative, l'effet de la warfarine sur l'INR

Il n'existe habituellement pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). De rares cas de TIH ont toutefois été rapportés spontanément chez des patients traités par fondaparinux.

Etudes cliniques

Le programme de développement clinique du fondaparinux dans le traitement des événements thrombo-emboliques veineux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP). Plus de 4874 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phase II et III.

Traitement des thromboses veineuses profondes

Dans un essai clinique, randomisé, en double-aveugle, chez des patients ayant un diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique, le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'énoxaparine 1 mg/kg administré en injection sous-cutanée deux fois par jour. Un total de 2192 patients a été traité; dans les deux groupes les patients ont été traités au moins 5 jours, et jusqu'à 26 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration des produits étudiés et continué pendant 90 ± 7 jours, avec des adaptations régulières de posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récurrence confirmée d'événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) symptomatique non fatal et ETEVE fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'énoxaparine (taux d'ETEVE de 3,9 % et 4,1 % respectivement).

Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,1 % des patients traités par le fondaparinux et 1,2 % de ceux traités par l'énoxaparine.

Traitement des embolies pulmonaires

Un essai clinique randomisé, en ouvert, a été mené chez des patients ayant une embolie pulmonaire aiguë symptomatique. Le diagnostic a été confirmé par des tests objectifs (scanner pulmonaire, angiographie pulmonaire ou tomographie axiale hélicoïdale). Les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave ont été exclus. Les patients randomisés pouvaient avoir été traités dans un premier temps par une Héparine non fractionnée pendant la phase de sélection, mais les patients traités pendant plus de 24 heures avec des anticoagulants à doses thérapeutiques ou ayant une hypertension non contrôlée, étaient exclus. Le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50kg), 7,5 mg (poids

compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'héparine non fractionnée, administrée en bolus IV (5000 UI) suivi d'une perfusion IV continue ajustée pour maintenir le TCA entre 1,5 et 2,5 fois la valeur témoin. Un total de 2184 patients ont été traités; dans les deux groupes, les patients ont été traités au moins 5 jours et jusqu'à 22 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration du produit étudié et continué pendant 90 ± 7 jours, avec des adaptations régulières de la posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récurrence confirmée d'ETEV symptomatique non fatal et ETEV fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'héparine non fractionnée (taux d'ETEV de 3,8 % et 5,0 % respectivement).

Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,3 % des patients traités par le fondaparinux et 1,1 % de ceux traités par l'héparine non fractionnée.

Etude pharmacocinétique pilote de recherche de dose du fondaparinux chez les enfants atteints de thrombose veineuse profonde

Une étude clinique a été réalisée en ouvert chez 24 enfants (10 âgés de 1 à 5 ans, avec un poids compris entre 8 et 20 kg; 7 âgés de 6 à 12 ans avec un poids compris entre 17 et 47 kg et 7 âgés de 13 à 18 ans avec un poids compris entre 47 et 130 kg) présentant une thrombose veineuse diagnostiquée à l'inclusion et traités par du fondaparinux.

La plupart des enfants étaient d'origine hispanique (67%) et de sexe masculin (58%).

Le fondaparinux a été administré à une dose initiale de 0,1 mg / kg en sous-cutanée une fois par jour ; la dose a été adaptée pour atteindre des concentrations maximales de fondaparinux sodique de 0,5 à 1 mg/L après 4 heures.

La durée médiane de traitement dans cette étude était de 3,5 jours.

La plupart des enfants (88%) ont atteint les concentrations cibles de fondaparinux 4 heures après la première dose de fondaparinux.

Deux patients ont présenté des saignements pendant l'étude.

L'un a présenté une encéphalopathie hypertensive accompagnée d'une hémorragie intracrânienne au 5^{ème} jour du traitement, conduisant à l'arrêt du fondaparinux.

Une hémorragie gastro-intestinale mineure a été signalée chez un autre patient au 5^{ème} jour du traitement, entraînant l'arrêt temporaire du fondaparinux.

Aucune conclusion sur l'efficacité clinique ne peut être tirée de cette étude non contrôlée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux sodique ont été déterminés à partir des concentrations plasmatiques de fondaparinux quantifiées par l'activité anti-Xa. Seul le fondaparinux peut être utilisé pour étalonner le test anti-Xa (les standards internationaux des héparines, ou des HBPM ne sont pas appropriés dans ce cas). Par conséquent, la concentration en fondaparinux est exprimée en milligrammes (mg).

Absorption

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la C_{max} moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.

Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une C_{max} et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.

Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,39 (31 %), T_{max} (h) : 2,8 (18 %) et C_{min} (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations

plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : C_{\max} (mg/l) : 0,50 (32 %) et C_{\min} (mg/l) : 0,19 (58 %).

Dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, chez les patients traités par le fondaparinux 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg) une fois par jour, l'ajustement de la posologie selon le poids du patient permet une exposition au produit similaire quelque soit la catégories de poids. Chez les patients ayant un ETEV et recevant quotidiennement le fondaparinux à la posologie proposée, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{\max} (mg/l) : 1,41 (23 %), T_{\max} (h) : 2,4 (8 %) et C_{\min} (mg/l) : 0,52 (45 %). Les 5ème et 95ème percentiles associés sont respectivement 0,97 et 1,92 pour C_{\max} (mg/l), et 0,24 et 0,95 pour C_{\min} (mg/l).

Distribution

Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendantes des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97,0 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).

Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'antithrombine, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Biotransformation

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.

Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.

Elimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

Populations particulières

Pédiatrie - Des données limitées sont disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés - Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans, ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Insuffisance rénale - Comparée aux patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Poids corporel - La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de poids).

Sexe - Après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Origine ethnique - Les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.

Insuffisance hépatique – Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C_{max} et l'AUC des concentrations totales (i.e. liées et non liées) ont diminué respectivement de 22% et 39%, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4)

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité par administration répétée et les études sur la reproduction n'ont pas révélé de risques particuliers, mais n'ont pas permis d'établir de façon adéquate des marges de sécurité, du fait d'une exposition limitée des espèces animales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium

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 ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cylindre en verre de type I (1 ml) muni d'une aiguille 27 gauge x 12,7 mm et d'un capuchon d'élastomère de chlorobutyl pour le piston.

Arixtra 5 mg/0,4 ml est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies. Il existe deux types de seringues :

- Seringue avec un piston orange et un système de sécurité automatique
- Seringue avec un piston orange et un système de sécurité manuel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.

Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.

Les instructions pour auto-administration sont présentées dans la notice.

Le système de sécurité des seringues pré-remplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

Ce médicament est prévu pour un usage unique.

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/02/206/009-011, 018

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

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

Date de la première autorisation : 21 mars 2002

Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 7,5 mg/ 0,6 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 7,5 mg de fondaparinux sodique dans 0,6 ml de solution pour injection.

Excipient(s) à effet notoire : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de fondaparinux est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.

Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (International Normalized Ratio compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.

Populations particulières

Sujets âgés - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients de 75 ans et plus, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale - Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.4).

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients de poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Dans ce sous-groupe, après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie

quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 4.4).

Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pédiatrie - L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- saignement évolutif cliniquement significatif
- endocardite bactérienne aiguë
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voie sous cutanée uniquement. Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

L'expérience du traitement des patients hémodynamiquement instables par le fondaparinux est limitée, et il n'y a pas d'expérience chez les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave.

Hémorragie

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

Comme pour les autres anticoagulants, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont bénéficié d'une intervention chirurgicale récente (< 3 jours) et seulement lorsqu'une hémostase chirurgicale a été établie.

Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Lors du traitement d'évènements thrombo-emboliques veineux, un traitement concomitant par antivitamine K sera administré selon les modalités définies à la rubrique 4.5. Les autres

médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

Rachianesthésie/Anesthésie péridurale

Chez les patients recevant le fondaparinux à titre curatif pour le traitement d'évènements thrombo-emboliques veineux, à la différence du traitement préventif, les anesthésies péridurales ou les rachianesthésies ne doivent pas être utilisées lors d'actes chirurgicaux.

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (voir rubrique 5.2). Chez les patients de moins de 65 ans, de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans, traités aux doses recommandées pour des TVP ou des EP, l'incidence des hémorragies était respectivement de 3,0 %, 4,5 % et 6,5 %. Les incidences correspondantes pour les patients recevant l'énoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,5 %, 3,6 % et 8,3 %, alors que les incidences chez les patients recevant une Héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient respectivement 5,5 %, 6,6 % et 7,4 %. Chez les patients âgés, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).

Sujets de faible poids

L'expérience clinique est limitée chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution et à une posologie quotidienne de 5 mg dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

Le risque de saignement augmente avec la dégradation de la fonction rénale. Le fondaparinux est essentiellement excrété par le rein. L'incidence des hémorragies chez les patients traités aux doses recommandées pour une TVP ou une EP, et ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, était respectivement de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318), et 14,5 % (8/55). Les incidences correspondantes pour des patients traités par l'énoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) et 11,1 % (2/18), alors que les incidences chez les patients traités par une Héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient de respectivement 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) et 10,7 % (3/28).

Le fondaparinux est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal modéré (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). La durée de traitement ne doit pas être supérieure à celle évaluée dans les études cliniques (en moyenne 7 jours) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients ayant à la fois un poids élevé (> 100 kg) et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique sévère

L'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû au déficit en facteurs de coagulation chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (Thrombocytopénie Induite par l'Héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur IV plaquettaire et il n'existe habituellement pas de réaction croisée avec le sérum des patients

ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées.

Allergie au latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

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

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques réalisées avec le fondaparinux, les anticoagulants oraux (warfarine) n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux ; à la dose de 10 mg, utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR.

Les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique concernant des grossesses exposées n'est actuellement disponible. Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal, du fait d'une exposition limitée. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.

Fécondité

Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible, Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 4.4.).

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez :

- 3 595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après un traitement prophylactique initial d'une semaine (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 1 407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 425 patients en milieu médical, à risque d'évènements thrombo-emboliques, traités jusqu'à

- 14 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 2 517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux et traités par fondaparinux pendant en moyenne 7 jours (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml et Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical. Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infections et infestations</i>			infections de la cicatrice chirurgicale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	anémie, hémorragie post-opératoire, hémorragie utéro-vaginale*, hémoptysie, hématurie, hématome, saignement gingival, purpura, épistaxis, saignement gastro-intestinal, hémarthrose*, saignement oculaire*, ecchymose*	thrombopénie, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	saignements rétropéritonéaux*, saignements hépatiques, intracrâniens/intracérébraux*
<i>Affections du système immunitaire</i>			réaction allergique (incluant de très rares cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			hypokaliémie, azote non protéique (ANP) augmenté ^{1*}
<i>Affections du système nerveux</i>		céphalées	anxiété, confusion, étourdissement, somnolence, vertige
<i>Affections vasculaires</i>			hypotension

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		dyspnée	toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements	douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées
<i>Affections hépatobiliaires</i>		anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques	bilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		éruption érythémateuse, prurit	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		œdème, œdème périphérique, douleur, fièvre, douleur thoracique, suintement de la cicatrice	réaction au site d'injection, douleur dans les jambes, fatigue, rougeurs, syncope, bouffées de chaleur, œdème génital

⁽¹⁾ ANP signifie azote non protéique comme l'urée, l'acide urique, l'acide aminé, etc.

* Les effets indésirables liés au médicament se sont produits sur les dosages élevés 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml.

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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement.

Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.

Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-thrombotique, code ATC : B01AX05

Effets pharmacodynamiques

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (antithrombine). En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Aux doses utilisées pour le traitement, le fondaparinux ne modifie pas, de façon cliniquement pertinente, les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. A doses plus élevées, le TCA peut être modifié de façon modérée. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié, de façon significative, l'effet de la warfarine sur l'INR.

Il n'existe habituellement pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). De rares cas de TIH ont toutefois été rapportés spontanément chez des patients traités par fondaparinux.

Etudes cliniques

Le programme de développement clinique du fondaparinux dans le traitement des événements thrombo-emboliques veineux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP). Plus de 4874 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phase II et III.

Traitement des thromboses veineuses profondes

Dans un essai clinique, randomisé, en double-aveugle, chez des patients ayant un diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique, le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'énoxaparine 1 mg/kg administré en injection sous-cutanée deux fois par jour. Un total de 2192 patients a été traité ; dans les deux groupes les patients ont été traités au moins 5 jours, et jusqu'à 26 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration des produits étudiés et continué pendant 90 ± 7 jours, avec des adaptations régulières de posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récurrence confirmée d'événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) symptomatique non fatal et ETEVE fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'énoxaparine (taux d'ETEVE de 3,9 % et 4,1 % respectivement).

Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,1 % des patients traités par le fondaparinux et 1,2 % de ceux traités par l'énoxaparine.

Traitement des embolies pulmonaires

Un essai clinique randomisé, en ouvert, a été mené chez des patients ayant une embolie pulmonaire aiguë symptomatique. Le diagnostic a été confirmé par des tests objectifs (scanner pulmonaire, angiographie pulmonaire ou tomodensitométrie hélicoïdale). Les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave ont été exclus. Les patients randomisés pouvaient avoir été traités dans un premier temps par une Héparine non fractionnée pendant la phase de sélection, mais les patients traités pendant plus de 24 heures avec des anticoagulants à dose thérapeutique ou ayant une hypertension non contrôlée, étaient exclus. Le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'héparine non fractionnée, administrée en bolus IV (5000 UI) suivi d'une perfusion IV continue ajustée pour maintenir le TCA

entre 1,5 et 2,5 fois la valeur témoin. Un total de 2184 patients ont été traités ; dans les deux groupes, les patients ont été traités au moins 5 jours et jusqu'à 22 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration du produit étudié et continué pendant 90 ± 7 jours, avec des adaptations régulières de la posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récurrence confirmée d'ETEV symptomatique non fatal et ETEV fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'héparine non fractionnée (taux d'ETEV de 3,8 % et 5,0 % respectivement).

Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,3 % des patients traités par le fondaparinux et 1,1 % de ceux traités par l'héparine non fractionnée.

Etude pharmacocinétique pilote de recherche de dose du fondaparinux chez les enfants atteints de thrombose veineuse profonde

Une étude clinique a été réalisée en ouvert chez 24 enfants (10 âgés de 1 à 5 ans, avec un poids compris entre 8 et 20 kg; 7 âgés de 6 à 12 ans avec un poids compris entre 17 et 47 kg et 7 âgés de 13 à 18 ans avec un poids compris entre 47 et 130 kg) présentant une thrombose veineuse diagnostiquée à l'inclusion et traités par du fondaparinux.

La plupart des enfants étaient d'origine hispanique (67%) et de sexe masculin (58%).

Le fondaparinux a été administré à une dose initiale de 0,1 mg / kg en sous-cutanée une fois par jour ; la dose a été adaptée pour atteindre des concentrations maximales de fondaparinux sodique de 0,5 à 1 mg/L après 4 heures.

La durée médiane de traitement dans cette étude était de 3,5 jours.

La plupart des enfants (88%) ont atteint les concentrations cibles de fondaparinux 4 heures après la première dose de fondaparinux.

Deux patients ont présenté des saignements pendant l'étude.

L'un a présenté une encéphalopathie hypertensive accompagnée d'une hémorragie intracrânienne au 5^{ème} jour du traitement, conduisant à l'arrêt du fondaparinux.

Une hémorragie gastro-intestinale mineure a été signalée chez un autre patient au 5^{ème} jour du traitement, entraînant l'arrêt temporaire du fondaparinux.

Aucune conclusion sur l'efficacité clinique ne peut être tirée de cette étude non contrôlée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux sodique ont été déterminés à partir des concentrations plasmatiques de fondaparinux quantifiées par l'activité anti-Xa. Seul le fondaparinux peut être utilisé pour étalonner le test anti-Xa (les standards internationaux des héparines, ou des HBPM ne sont pas appropriés dans ce cas). Par conséquent, la concentration en fondaparinux est exprimée en milligrammes (mg).

Absorption

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la C_{max} moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.

Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une C_{max} et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.

Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,39 (31 %), T_{max} (h) : 2,8 (18 %) et C_{min} (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,50 (32 %) et C_{min} (mg/l) : 0,19 (58 %).

Dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, chez les patients traités par le fondaparinux 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (patients d'un poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg) une fois par jour, l'ajustement de la posologie selon le poids du patient permet une exposition au produit similaire quelque soit la catégories de poids. Chez les patients ayant un ETEV et recevant quotidiennement le fondaparinux à la posologie proposée, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{\max} (mg/l) : 1,41 (23 %), T_{\max} (h) : 2,4 (8 %) et C_{\min} (mg/l) : 0,52 (45 %). Les 5ème et 95ème percentiles associés sont respectivement 0,97 et 1,92 pour C_{\max} (mg/l), et 0,24 et 0,95 pour C_{\min} (mg/l).

Distribution

Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97,0 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).

Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'antithrombine, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Biotransformation

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.

Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.

Elimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

Populations particulières

Pédiatrie - Des données limitées sont disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés - Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans, ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Insuffisance rénale - Comparée aux patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Poids corporel - La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de

poids).

Sexe - Après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Origine ethnique - Les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.

Insuffisance hépatique – Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C_{max} et l'AUC des concentrations totales (i.e. liées et non liées) ont diminué respectivement de 22% et 39%, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4)

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité par administration répétée et les études sur la reproduction n'ont pas révélé de risques particuliers, mais n'ont pas permis d'établir de façon adéquate des marges de sécurité, du fait d'une exposition limitée des espèces animales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium

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 ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cylindre en verre de type I (1 ml) muni d'une aiguille 27 gauge x 12,7 mm et d'un capuchon d'élastomère de chlorobutyl pour le piston.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies. Il existe deux types de seringues :

- Seringue avec un piston magenta et un système de sécurité automatique
- Seringue avec un piston magenta et un système de sécurité manuel

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.

Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.

Les instructions pour auto-administration sont présentées dans la notice.

Le système de sécurité des seringues pré-remplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité , destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

Ce médicament est prévu pour un usage unique.

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/02/206/012-014, 019
EU/1/02/206/029
EU/1/02/206/030
EU/1/02/206/034

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

Date de la première autorisation : 21 mars 2002
Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence

européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 10 mg/0,8 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 10 mg de fondaparinux sodique dans 0,8 ml de solution pour injection.

Excipient(s) à effet notoire : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de fondaparinux est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.

Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (International Normalized Ratio compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.

Populations particulières

Sujets âgés - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients de 75 ans et plus, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale - Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.4).

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients de poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Dans ce sous-groupe, après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie

quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 4.4).

Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pédiatrie - L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Le fondaparinux doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Pour des instructions supplémentaires sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- saignement évolutif cliniquement significatif
- endocardite bactérienne aiguë
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voie sous cutanée uniquement. Le fondaparinux ne doit pas être injecté par voie intramusculaire.

L'expérience du traitement des patients hémodynamiquement instables par le fondaparinux est limitée, et il n'y a pas d'expérience chez les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave.

Hémorragie

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

Comme pour les autres anticoagulants, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont bénéficié d'une intervention chirurgicale récente (< 3 jours) et seulement lorsqu'une hémostase chirurgicale a été établie.

Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Lors du traitement d'évènements thrombo-emboliques veineux, un traitement concomitant par antivitamine K sera administré selon les modalités définies à la rubrique 4.5. Les autres

médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose.

Rachianesthésie/Anesthésie péridurale

Chez les patients recevant le fondaparinux à titre curatif pour le traitement d'évènements thrombo-emboliques veineux, à la différence du traitement préventif, les anesthésies péridurales ou les rachianesthésies ne doivent pas être utilisées lors d'actes chirurgicaux.

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (voir rubrique 5.2). Chez les patients de moins de 65 ans, de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans, traités aux doses recommandées pour des TVP ou des EP, l'incidence des hémorragies était respectivement de 3,0 %, 4,5 % et 6,5 %. Les incidences correspondantes pour les patients recevant l'énoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,5 %, 3,6 % et 8,3 %, alors que les incidences chez les patients recevant une Héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient respectivement 5,5 %, 6,6 % et 7,4 %. Chez les patients âgés, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution (voir rubrique 4.2).

Sujets de faible poids

L'expérience clinique est limitée chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution et à une posologie quotidienne de 5 mg dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

Le risque de saignement augmente avec la dégradation de la fonction rénale. Le fondaparinux est essentiellement excrété par le rein. L'incidence des hémorragies chez les patients traités aux doses recommandées pour une TVP ou une EP, et ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, était respectivement de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318), et 14,5 % (8/55). Les incidences correspondantes pour les patients traités par l'énoxaparine aux doses recommandées pour le traitement d'une TVP étaient respectivement de 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) et 11,1 % (2/18), alors que les incidences chez les patients traités par une Héparine non fractionnée aux doses recommandées pour le traitement d'une EP étaient de respectivement 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) et 10,7 % (3/28).

Le fondaparinux est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal modéré (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). La durée de traitement ne doit pas être supérieure à celle évaluée dans les études cliniques (en moyenne 7 jours) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients ayant à la fois un poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique sévère

L'utilisation du fondaparinux doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû au déficit en facteurs de coagulation chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine

Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH (Thrombocytopénie Induite par l'Héparine). L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II. Le fondaparinux ne se lie pas au facteur IV plaquettaire et il n'existe habituellement pas de réaction croisée avec le sérum des patients

ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. Toutefois, de rares déclarations spontanées de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées.

Allergie au latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue pré-remplie contient du latex de caoutchouc naturel susceptible de provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

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

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques réalisées avec le fondaparinux, les anticoagulants oraux (warfarine) n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux ; à la dose de 10 mg, utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR.

Les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux. A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique concernant des grossesses exposées n'est actuellement disponible. Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal, du fait d'une exposition limitée. Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable.

Fécondité

Aucune donnée de l'effet du fondaparinux sur la fertilité chez l'homme n'est disponible, Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux). Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 4.4.).

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez :

- 3 595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après un traitement prophylactique initial d'une semaine (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 1 407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 425 patients en milieu médical, à risque d'évènements thrombo-emboliques, traités jusqu'à

- 14 jours (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml et Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml),
- 2 517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux et traités par fondaparinux pendant en moyenne 7 jours (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml et Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical. Le profil des effets indésirables rapportés dans le programme de développement dans le SCA concorde avec celui des effets indésirables rapportés dans le cadre de la prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infections et infestations</i>			infections de la cicatrice chirurgicale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	anémie, hémorragie post-opératoire, hémorragie utéro-vaginale*, hémoptysie, hématurie, hématome, saignement gingival, purpura, épistaxis, saignement gastro-intestinal, hémarthrose*, saignement oculaire*, ecchymose*	thrombopénie, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	saignements rétropéritonéaux*, saignements hépatiques, intracrâniens/ intracérébraux*
<i>Affections du système immunitaire</i>			réaction allergique (incluant de très rares cas d'angio-œdème, de réaction anaphylactoïde/ anaphylactique)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			hypokaliémie, azote non protéique (ANP) augmenté ^{1*}
<i>Affections du système nerveux</i>		céphalées	anxiété, confusion, étourdissement, somnolence, vertige
<i>Affections vasculaires</i>			hypotension

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		dyspnée	toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées, vomissements	douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées
<i>Affections hépatobiliaires</i>		anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques	bilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		éruption érythémateuse, prurit	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		œdème, œdème périphérique, douleur, fièvre, douleur thoracique, suintement de la cicatrice	réaction au site d'injection, douleur dans les jambes, fatigue, rougeurs, syncope, bouffées de chaleur, œdème génital

⁽¹⁾ ANP signifie azote non protéique comme l'urée, l'acide urique, l'acide aminé, etc.

* Les effets indésirables liés au médicament se sont produits sur les dosages élevés 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml.

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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de fondaparinux supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement.

Il n'existe pas d'antidote connu au fondaparinux.

Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérèse, doit être envisagée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-thrombotique, code ATC : B01AX05

Effets pharmacodynamiques

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (antithrombine). En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Aux doses utilisées pour le traitement, le fondaparinux ne modifie pas, de façon cliniquement pertinente, les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. A doses plus élevées, le TCA peut être modifié de façon modérée. Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées.

A la dose de 10 mg utilisée dans les études d'interaction, le fondaparinux n'a pas modifié, de façon significative, l'effet de la warfarine sur l'INR

Il n'existe habituellement pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). De rares cas de TIH ont toutefois été rapportés spontanément chez des patients traités par fondaparinux.

Etudes cliniques

Le programme de développement clinique du fondaparinux dans le traitement des événements thrombo-emboliques veineux a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP). Plus de 4874 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phase II et III.

Traitement des thromboses veineuses profondes

Dans un essai clinique, randomisé, en double-aveugle, chez des patients ayant un diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde aiguë symptomatique, le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'énoxaparine 1 mg/kg administré en injection sous-cutanée deux fois par jour. Un total de 2192 patients a été traité ; dans les deux groupes les patients ont été traités au moins 5 jours, et jusqu'à 26 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration des produits étudiés et continué pendant 90 ± 7 jours, avec des adaptations régulières de posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récurrence confirmée d'événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) symptomatique non fatal et ETEVE fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'énoxaparine (taux d'ETEVE de 3,9 % et 4,1 % respectivement)

Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,1 % des patients traités par le fondaparinux et 1,2 % de ceux traités par l'énoxaparine.

Traitement des embolies pulmonaires

Un essai clinique randomisé, en ouvert, a été mené chez des patients ayant une embolie pulmonaire aiguë symptomatique. Le diagnostic a été confirmé par des tests objectifs (scanner pulmonaire, angiographie pulmonaire ou tomographie assistée par ordinateur hélicoïdale). Les patients nécessitant une thrombolyse, une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave ont été exclus. Les patients randomisés pouvaient avoir été traités dans un premier temps par une Héparine non fractionnée pendant la phase de sélection, mais les patients traités pendant plus de 24 heures avec des anticoagulants à doses thérapeutiques ou ayant une hypertension non contrôlée, étaient exclus. Le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'héparine non fractionnée, administrée en bolus IV (5000 UI) suivi d'une perfusion IV continue ajustée pour maintenir le TCA entre 1,5 et 2,5 fois la valeur témoin. Un total de 2184 patients ont été traités; dans les deux groupes,

les patients ont été traités au moins 5 jours et jusqu'à 22 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration des produits étudiés et continués pendant 90 ± 7 jours, avec des adaptations régulières de la posologie pour atteindre un INR de 2-3. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant récurrence confirmée d'ETEV symptomatique non fatal et ETEV fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'héparine non fractionnée (taux d'ETEV de 3,8 % et 5,0 % respectivement).

Pendant la phase initiale du traitement, des saignements majeurs ont été observés chez 1,3 % des patients traités par le fondaparinux et 1,1 % de ceux traités par l'héparine non fractionnée.

Etude pharmacocinétique pilote de recherche de dose du fondaparinux chez les enfants atteints de thrombose veineuse profonde

Une étude clinique a été réalisée en ouvert chez 24 enfants (10 âgés de 1 à 5 ans, avec un poids compris entre 8 et 20 kg; 7 âgés de 6 à 12 ans avec un poids compris entre 17 et 47 kg et 7 âgés de 13 à 18 ans avec un poids compris entre 47 et 130 kg) présentant une thrombose veineuse diagnostiquée à l'inclusion et traités par du fondaparinux.

La plupart des enfants étaient d'origine hispanique (67%) et de sexe masculin (58%).

Le fondaparinux a été administré à une dose initiale de 0,1 mg / kg en sous-cutanée une fois par jour ; la dose a été adaptée pour atteindre des concentrations maximales de fondaparinux sodique de 0,5 à 1 mg/L après 4 heures.

La durée médiane de traitement dans cette étude était de 3,5 jours.

La plupart des enfants (88%) ont atteint les concentrations cibles de fondaparinux 4 heures après la première dose de fondaparinux.

Deux patients ont présenté des saignements pendant l'étude.

L'un a présenté une encéphalopathie hypertensive accompagnée d'une hémorragie intracrânienne au 5^{ème} jour du traitement, conduisant à l'arrêt du fondaparinux.

Une hémorragie gastro-intestinale mineure a été signalée chez un autre patient au 5^{ème} jour du traitement, entraînant l'arrêt temporaire du fondaparinux.

Aucune conclusion sur l'efficacité clinique ne peut être tirée de cette étude non contrôlée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux sodique ont été déterminés à partir des concentrations plasmatiques de fondaparinux quantifiées par l'activité anti-Xa. Seul le fondaparinux peut être utilisé pour étalonner le test anti-Xa (les standards internationaux des héparines, ou des HBPM ne sont pas appropriés dans ce cas). Par conséquent, la concentration en fondaparinux est exprimée en milligrammes (mg).

Absorption

Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100 %). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg de fondaparinux chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la C_{max} moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration.

Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une C_{max} et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3.

Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,39 (31 %), T_{max} (h) : 2,8 (18 %) et C_{min} (mg/l) : 0,14 (56 %). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : C_{max} (mg/l) : 0,50 (32 %) et C_{min} (mg/l) : 0,19 (58 %).

Dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, chez les patients traités par le fondaparinux 5 mg (poids inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg) une fois par jour, l'ajustement de la posologie selon le poids du patient permet une exposition au produit similaire quelque soit la catégories de poids. Chez les patients ayant un ETEV et recevant quotidiennement le fondaparinux à la posologie proposée, les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{\max} (mg/l) : 1,41 (23 %), T_{\max} (h) : 2,4 (8 %) et C_{\min} (mg/l) : 0,52 (45 %). Les 5ème et 95ème percentiles associés sont respectivement 0,97 et 1,92 pour C_{\max} (mg/l), et 0,24 et 0,95 pour C_{\min} (mg/l).

Distribution

Le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). *In vitro*, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des doses et des concentrations plasmatiques (de 98,6 % à 97,0 % pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).

Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'antithrombine, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Biotransformation

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.

Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction du fondaparinux avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP.

Elimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

Populations particulières

Pédiatrie - Des données limitées sont disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés - Compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans, ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Insuffisance rénale - Comparée aux patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Poids corporel - La clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9 % par 10 kg de poids).

Sexe - Après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Origine ethnique - Les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique.

Insuffisance hépatique - Lors de l'administration d'une dose unique en sous-cutanée de fondaparinux chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C_{max} et l'AUC des concentrations totales (i.e. liées et non liées) ont diminué respectivement de 22% et 39%, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette baisse des concentrations plasmatiques de fondaparinux a été attribuée à une réduction de la liaison à l'ATIII secondaire à une diminution des concentrations plasmatiques en ATIII chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, avec pour conséquence une augmentation de la clairance rénale du fondaparinux. Par conséquent, les concentrations d'Arixtra non liées ne devraient pas être changées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après les résultats des études pharmacocinétiques.

La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4)

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité par administration répétée et les études sur la reproduction n'ont pas révélé de risques particuliers, mais n'ont pas permis d'établir de façon adéquate des marges de sécurité, du fait d'une exposition limitée des espèces animales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium

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 ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cylindre en verre de type I (1 ml) muni d'une aiguille 27 gauge x 12,7 mm et d'un capuchon d'élastomère de chlorobutyl pour le piston.

Arixtra 10 mg/0,8 ml est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies. Il existe deux types de seringues:

- Seringue avec un piston violet et un système de sécurité automatique
- Seringue avec un piston violet et un système de sécurité manuel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique.

Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules ou d'une coloration.

Les instructions pour auto-administration sont présentées dans la notice.

Le système de sécurité des seringues pré-remplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

Ce médicament est prévu pour un usage unique.

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/02/206/015-017, 020
EU/1/02/206/031
EU/1/02/206/032
EU/1/02/206/035

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

Date de la première autorisation : 21 mars 2002
Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHE**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION
SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
France

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solution injectable
fondaparinux sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie (0,3 ml) contient 1,5 mg de fondaparinux sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, pouvant provoquer des réactions allergiques sévères.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/206/005 – 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/006 – 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/007 – 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/008 – 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

EU/1/02/206/024 - 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/025 - 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/026 - 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

arixtral 1,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRE-REMPLE

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injectable
fondaparinux Na

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solution injectable
fondaparinux sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie (0,5 ml) contient 2,5 mg de fondaparinux sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, pouvant provoquer des réactions allergiques sévères.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/206/001 – 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/002 – 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/003 – 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/004 – 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

EU/1/02/206/021 - 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/022 - 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/023 - 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

arixtra 2,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRE-REMPLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injectable
fondaparinux Na

SC/IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arixtra 5 mg/0,4 ml solution injectable
fondaparinux sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie (0,4 ml) contient 5 mg de fondaparinux sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Poids corporel inférieur à 50 kg.

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, pouvant provoquer des réactions allergiques sévères.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/206/009 – 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/010 – 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/011 – 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/018 – 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

EU/1/02/206/027 - 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/028 - 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/033 - 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

arixtra 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRE-REMPLE

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Arixtra 5 mg/0,4 ml injectable
fondaparinux Na

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solution injectable
fondaparinux sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie (0,6 ml) contient 7,5 mg de fondaparinux sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Poids corporel compris entre 50 kg et 100 kg.

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, pouvant provoquer des réactions allergiques sévères.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/206/012 – 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/013 – 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/014 – 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/019 – 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

EU/1/02/206/029 - 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/030 - 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/034 - 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

arixtra 7,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRE-REMPLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injectable
fondaparinux Na

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Arixtra 10 mg/0,8 ml solution injectable
fondaparinux sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie (0,8 ml) contient 10 mg de fondaparinux sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

Solution injectable, 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
Solution injectable, 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Poids corporel supérieur à 100 kg.

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, pouvant provoquer des réactions allergiques sévères.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/206/015 – 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/016 – 7 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/017 – 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique
EU/1/02/206/020 – 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique

EU/1/02/206/031 - 2 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/032 - 10 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel
EU/1/02/206/035 - 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité manuel

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

arixtra 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRE-REMPLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Arixtra 10 mg/0,8 ml injectable
fondaparinux Na

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solution injectable fondaparinux sodique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. **Qu'est-ce qu'Arixtra et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Arixtra**
3. **Comment utiliser Arixtra**
4. **Effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Arixtra**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. Qu'est ce qu'Arixtra et dans quel cas est-il utilisé

Arixtra est un médicament qui aide à prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (*un agent antithrombotique*).

Arixtra contient une substance de synthèse, appelée fondaparinux sodique. Il empêche le facteur de coagulation Xa (« dix-A ») d'agir dans le sang, et ainsi prévient la formation de caillots non souhaités (*thromboses*) dans les vaisseaux sanguins.

Arixtra est indiqué :

- en prévention de la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins des jambes ou des poumons après une intervention chirurgicale orthopédique (telle que la chirurgie du genou ou de la hanche) ou une chirurgie abdominale
- en prévention de la formation de caillots pendant et peu après une période de mobilité réduite due à une affection médicale aiguë.
- comme traitement des thromboses veineuses superficielles au niveau des jambes (caillots sanguins présents dans les vaisseaux sanguins à proximité de la surface de la peau des jambes).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Arixtra

N'utilisez jamais Arixtra :

- **si vous êtes allergique** au fondaparinux sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **si vous saignez de manière excessive**
- **si vous souffrez d'une infection cardiaque bactérienne**
- **si vous souffrez d'une affection rénale très sévère.**

→ **Parlez-en à votre médecin** si vous pensez être concerné. Si c'est le cas, vous **ne devez pas** utiliser Arixtra.

Faites attention :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Arixtra :

- **si vous avez déjà présenté, pendant un traitement par héparine ou par des médicaments apparentés à l'héparine, des complications ayant entraîné une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie induite par l'héparine)**
- **si vous avez un risque de saignement incontrôlé (*hémorragie*)**, incluant :
 - **ulcère de l'estomac**
 - **troubles hémorragiques**
 - **hémorragie cérébrale récente (*hémorragie intracrânienne*)**
 - **opération récente du cerveau, de la colonne vertébrale ou des yeux**
- **si vous souffrez d'une affection hépatique sévère**
- **si vous souffrez d'une affection rénale**
- **si vous êtes âgé de 75 ans ou plus**
- **si vous pesez moins de 50 kg.**

→ **Parlez-en à votre médecin** si cela vous concerne.

Enfants et adolescents

Arixtra n'a pas été étudié chez les enfants et chez les adolescents de moins de 17 ans.

Autres médicaments et Arixtra

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Certains médicaments peuvent modifier l'action d'Arixtra ou Arixtra peut modifier leur action.

Grossesse et allaitement

Arixtra ne doit pas être prescrit à une femme enceinte sauf en cas de réelle nécessité.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec Arixtra. Si vous êtes **enceinte**, ou que vous **allaitez**, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Arixtra contient du sodium

Ce médicament est considéré comme exempt de sodium (moins de 23 mg de sodium dans chaque dose).

La seringue d'Arixtra contient du latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

→ **Parlez-en à votre médecin** si vous êtes allergique au latex avant d'être traité par Arixtra.

3. Comment utiliser Arixtra

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou pharmacien vous l'a dit. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 2,5 mg par jour, l'injection doit être réalisée à peu près à la même heure tous les jours.

Si vous souffrez d'une affection rénale, la dose doit être réduite à 1,5 mg/jour.

Comment Arixtra est administré

- Arixtra est administré par injection sous la peau (*sous-cutanée*), dans un pli cutané réalisé dans la partie inférieure de l'abdomen. Les seringues sont préremplies avec la dose exacte qui vous est

nécessaire. Il existe des seringues différentes pour les dosages 2,5 mg et 1,5 mg. Voir pages suivantes pour le mode d'emploi détaillé.

- **Ne pas** injecter Arixtra dans un muscle.

Combien de temps Arixtra doit être pris

Arixtra vous protège contre une maladie grave, vous devez donc continuer votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous l'a indiqué.

Si vous avez injecté trop d'Arixtra

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien dès que possible en raison du risque accru d'hémorragie.

Si vous oubliez de prendre Arixtra

- **Prenez la dose prescrite dès que vous constatez l'oubli. Ne pratiquez pas une double injection pour compenser celle que vous avez oubliée.**
- **En cas de doute**, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

N'arrêtez pas Arixtra sans avis

Si vous interrompez votre traitement avant la fin de la durée prescrite par votre médecin, un caillot de sang peut se former dans les veines de vos jambes ou poumons. **Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'interrompre votre traitement.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Situations que vous devez surveiller

Réactions allergiques sévères (anaphylaxie) : Elles surviennent très rarement (jusqu'à 1 personne sur 10000) chez les patients prenant Arixtra. Les signes comprennent :

- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), entraînant une difficulté à avaler ou à respirer
- collapsus

➔ **Contactez immédiatement un médecin** si vous ressentez ces symptômes. **Arrêtez de prendre Arixtra.**

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent affecter **plus de 1 personne sur 100** traitées par Arixtra.

- **saignement** (par exemple du foyer opératoire, d'un ulcère de l'estomac préexistant, du nez et des gencives, sang dans les urines, toux sanglante, saignement oculaire, saignement dans l'interligne articulaire, hémorragie intra-utérine)
- **accumulation de sang localisée** (dans un organe/des tissus corporels)
- **anémie** (diminution du nombre de globules rouges)
- **bleus.**

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 100** traitées par Arixtra.

- gonflement (*œdème*)
- se sentir ou être nauséux (*nausées ou vomissements*)
- maux de tête

- douleur
- douleur thoracique
- essoufflement
- réactions cutanées de type éruptions ou démangeaisons
- suintement de la cicatrice du foyer opératoire
- fièvre
- diminution ou augmentation du nombre de plaquettes (cellules nécessaires à la formation de caillots sanguins)
- augmentation des enzymes du bilan hépatique.

Effets indésirables rares

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1000** traitées par Arixtra.

- réaction allergique (incluant démangeaisons, gonflement, éruption)
- saignements internes cérébraux, hépatiques ou abdominaux
- anxiété ou confusion
- évanouissement ou étourdissement, hypotension
- somnolence ou fatigue
- rougeur
- toux
- douleur dans les jambes ou douleur de l'estomac
- diarrhée ou constipation
- indigestion
- douleur ou gonflement au site d'injection
- infection d'une plaie
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang
- augmentation du taux d'azote non protéique dans le sang
- diminution du potassium dans le sang
- douleur dans la partie supérieure de l'estomac ou brûlures d'estomac.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Arixtra

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
- Il n'est pas nécessaire de conserver Arixtra au réfrigérateur.

Ne pas utiliser ce médicament :

- après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte
- si vous constatez des particules dans la solution, ou si la solution est d'une couleur anormale
- si vous constatez que la seringue est endommagée
- si vous avez ouvert la seringue sans l'utiliser tout de suite.

Élimination des seringues

Ne jetez **aucun** médicament ni seringue au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ARIXTRA

- La substance active est le fondaparinux sodique. Chaque seringue pré-remplie de 0,3 ml contient 1,5 mg de fondaparinux sodique.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables et l'acide chlorhydrique et/ou l'hydroxyde de sodium afin d'ajuster le pH (voir rubrique 2).

Arixtra ne contient aucun produit d'origine animale.

Comment se présente Arixtra et que contient la boîte

Arixtra est une solution injectable limpide et incolore contenue dans une seringue pré-remplie à usage unique équipée d'un système de sécurité qui permet d'éviter les piqûres accidentelles après utilisation. Arixtra est disponible en boîtes de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies (certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

Fabricant:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, France.

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

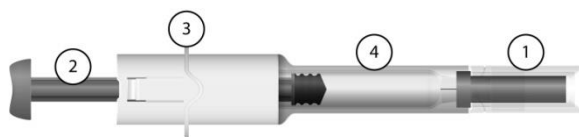
Les types de seringues de sécurité

Il existe deux types de seringues de sécurité utilisées pour Arixtra, conçues pour vous protéger des piqûres d'aiguille accidentelles après l'injection. Le premier type de seringue est muni d'un système de protection **automatique** de l'aiguille tandis que le second type est muni d'un système de protection **manuel** de l'aiguille.

Les parties de la seringue:

- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Piston
- ③ Ailettes appui-doigts
- ④ Manchon de sécurité

Figure 1. Seringue avec un système de protection **automatique** de l'aiguille



Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

Figure 2. Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

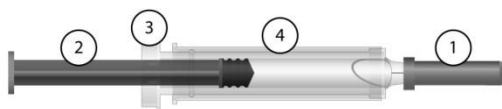
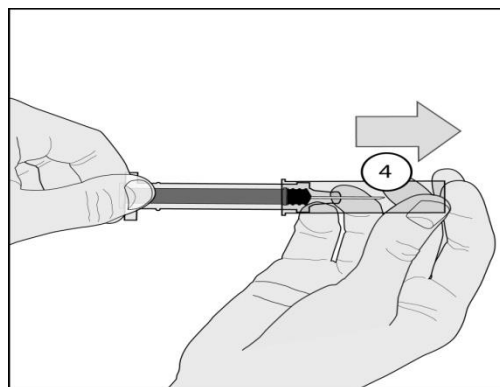


Figure 3. Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille présentant un manchon de sécurité pouvant être tiré au dessus de l'aiguille **APRES INJECTION**



GUIDE DETAILLE D'UTILISATION D'ARIXTRA

Instructions d'utilisation

Ces instructions sont destinées aux deux types de seringues (avec un système de protection automatique et manuel de l'aiguille).

Lorsque les intructions sont spécifiques à un type de seringues, ceci est clairement indiqué.

1. **Lavez-vous les mains soigneusement** avec de l'eau et du savon et essuyez-les avec une serviette.
2. **Sortir la seringue de la boîte et vérifier que :**
 - la date de péremption n'est pas dépassée
 - la solution est limpide et incolore et ne contient pas de particules
 - la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée

3. Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable.

Choisissez un endroit dans la partie inférieure de l'abdomen (ventre) à 5 cm au moins en dessous du nombril (figure A).

Pour chaque injection, **changer de côté, une fois à droite et une fois à gauche** dans la région basse de l'abdomen. Cela diminuera la gêne au site d'injection. Si l'injection ne peut être pratiquée dans la région basse de l'abdomen, demandez conseil à votre infirmière ou à votre médecin.

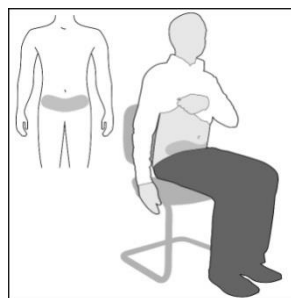


Figure A

4. Nettoyez le point d'injection avec un coton imprégné d'alcool.

5. Retirez l'embout de protection de l'aiguille, tournez-le d'abord (figure B1) et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure B2).

Jetez l'embout de protection de l'aiguille.

Note importante

- **Ne touchez pas l'aiguille**, ne la mettez en contact avec aucune surface avant l'injection.
- Il est normal d'observer une petite bulle d'air dans la seringue. **N'essayez pas de retirer cette bulle d'air avant l'injection**, vous risquez de perdre du produit.

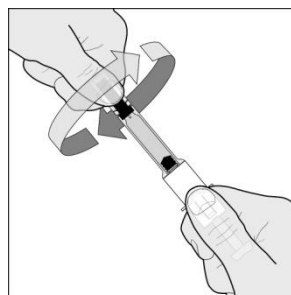


Figure B1

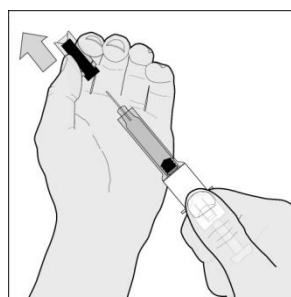


Figure B2

6. Pincez délicatement la peau qui a été nettoyée pour faire un pli. Maintenez ce pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection (figure C).

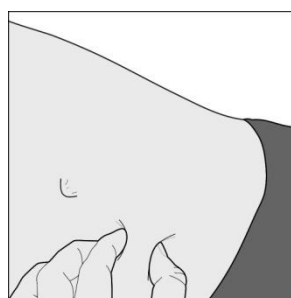


Figure C

7. Tenez fermement la seringue par les ailettes appuyés.

L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure D).

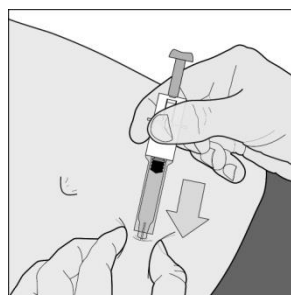


Figure D

8. **Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible (figure E).**

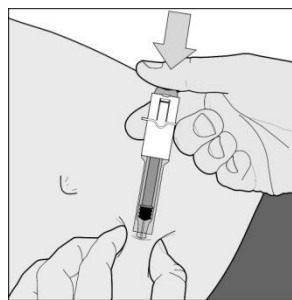


Figure E

Seringue avec un système automatique

9. **Relâchez le piston** et l'aiguille se retirera automatiquement de la peau et remontera dans le manchon de sécurité pour y être ensuite définitivement bloquée (figure F).

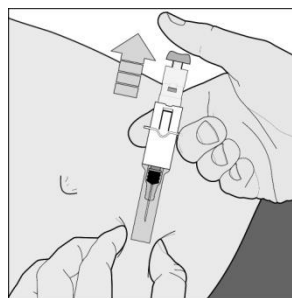


Figure F

Seringue avec un système manuel

9. Après l'injection gardez la seringue dans une main en saisissant le manchon de sécurité, utilisez l'autre main pour tenir les ailettes appui-doigts et tirez fermement. Ceci débloquent le manchon de sécurité. Faites glisser le manchon de sécurité le long de la seringue jusqu'à ce qu'il se bloque au dessus de l'aiguille. Ceci est montré sur la Figure 3 au début de ces instructions.

Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle. Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Notice : information de l'utilisateur

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solution injectable fondaparinux sodique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. **Qu'est-ce qu'Arixtra et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Arixtra**
3. **Comment utiliser Arixtra**
4. **Effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Arixtra**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. **Qu'est ce qu'Arixtra et dans quel cas est-il utilisé**

Arixtra est un médicament qui aide à prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (*un agent antithrombotique*).

Arixtra contient une substance de synthèse, appelée fondaparinux sodique. Il empêche le facteur de coagulation Xa (« dix-A ») d'agir dans le sang, et ainsi prévient la formation de caillots non souhaités (*thromboses*) dans les vaisseaux sanguins.

Arixtra est indiqué :

- en prévention de la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins des jambes ou des poumons après une intervention chirurgicale orthopédique (telle que la chirurgie du genou ou de la hanche) ou une chirurgie abdominale
- en prévention de la formation de caillots pendant et peu après une période de mobilité réduite due à une affection médicale aiguë
- en traitement de certaines crises cardiaques et angine de poitrine sévère (douleur provoquée par le rétrécissement des artères coronariennes).
- comme traitement des thromboses veineuses superficielles au niveau des jambes (caillots sanguins présents dans les vaisseaux sanguins à proximité de la surface de la peau des jambes).

2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Arixtra**

N'utilisez jamais Arixtra :

- **si vous êtes allergique** au fondaparinux sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **si vous saignez de manière excessive**
- **si vous souffrez d'une endocardite bactérienne (infection du cœur)**
- **si vous souffrez d'une affection rénale très sévère.**

→ **Parlez-en à votre médecin** si vous pensez être concerné. Si c'est le cas, vous **ne devez pas** utiliser Arixtra.

Faites attention :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Arixtra :

- **si vous avez déjà présenté, pendant un traitement par héparine ou par des médicaments apparentés à l'héparine, des complications ayant entraîné une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie induite par l'héparine)**
- **si vous avez un risque de saignement incontrôlé (*hémorragie*)** incluant :
 - **ulcère de l'estomac**
 - **troubles hémorragiques**
 - **hémorragie cérébrale récente (*hémorragie intracrânienne*)**
 - **opération récente du cerveau, de la colonne vertébrale ou des yeux**
- **si vous souffrez d'une affection hépatique sévère**
- **si vous souffrez d'une affection rénale**
- **si vous êtes âgé de 75 ans ou plus**
- **si vous pesez moins de 50 kg.**

→ **Parlez-en à votre médecin** si cela vous concerne.

Enfants et adolescents

Arixtra n'a pas été étudié chez les enfants et chez les adolescents de moins de 17 ans.

Autres médicaments et Arixtra

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Certains médicaments peuvent modifier l'action d'Arixtra ou Arixtra peut modifier leur action.

Grossesse et allaitement

Arixtra ne doit pas être prescrit à une femme enceinte sauf en cas de réelle nécessité.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec Arixtra. Si vous êtes **enceinte**, ou que vous **allaitez**, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Arixtra contient du sodium

Ce médicament est considéré comme exempt de sodium (moins de 23 mg de sodium dans chaque dose).

La seringue d'Arixtra contient du latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

→ **Parlez-en à votre médecin** si vous êtes allergique au latex avant d'être traité par Arixtra.

3. Comment utiliser Arixtra

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou pharmacien vous l'a dit. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 2,5 mg par jour, l'injection doit être réalisée à peu près à la même heure tous les jours.

Si vous souffrez d'une affection rénale, la dose doit être réduite à 1,5 mg/jour.

Comment Arixtra est administré

- Arixtra est administré par injection sous la peau (*sous-cutanée*), dans un pli cutané réalisé dans la partie inférieure de l'abdomen. Les seringues sont préremplies avec la dose exacte qui vous est nécessaire. Il existe des seringues différentes pour les dosages 2,5 mg et 1,5 mg. **Voir pages**

suivantes pour le mode d'emploi détaillé. Pour traiter certaines attaques cardiaques, un professionnel de santé peut vous faire la première injection en intraveineux.

- **Ne pas** injecter Arixtra dans un muscle.

Combien de temps Arixtra doit être pris

Arixtra vous protège contre une maladie grave, vous devez donc continuer votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous l'a indiqué.

Si vous avez injecté trop d'Arixtra

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien dès que possible en raison du risque accru d'hémorragie.

Si vous oubliez de prendre Arixtra

- **Prenez la dose prescrite dès que vous constatez l'oubli. Ne pratiquez pas une double injection pour compenser celle que vous avez oubliée.**
- **En cas de doute**, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

N'arrêtez pas Arixtra sans avis

Si vous interrompez votre traitement avant la fin de la durée prescrite par votre médecin, un caillot de sang peut se former dans les veines de vos jambes ou poumons. **Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'interrompre votre traitement.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Situations que vous devez surveiller

Réactions allergiques sévères (anaphylaxie) : Elles surviennent très rarement (jusqu'à 1 personne sur 10000) chez les patients prenant Arixtra. Les signes comprennent :

- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), entraînant une difficulté à avaler ou à respirer
- collapsus

➔ **Contactez immédiatement un médecin** si vous ressentez ces symptômes. **Arrêtez de prendre Arixtra.**

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent affecter **plus de 1 personne sur 100** traitées par Arixtra.

- **saignement** (par exemple du foyer opératoire, d'un ulcère de l'estomac préexistant, du nez et des gencives, sang dans les urines, toux sanglante, saignement oculaire, saignement dans l'interligne articulaire, hémorragie intra-utérine)
- **accumulation de sang localisée** (dans un organe/des tissus corporels)
- **anémie** (diminution du nombre de globules rouges)
- **bleus.**

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 100** traitées par Arixtra.

- gonflement (*œdème*)
- se sentir ou être nauséux (*nausées ou vomissements*)
- maux de tête
- douleur

- douleur thoracique
- essoufflement
- réactions cutanées de type éruptions ou démangeaisons
- suintement de la cicatrice du foyer opératoire
- fièvre
- diminution ou augmentation du nombre de plaquettes (cellules nécessaires à la formation de caillots sanguins)
- augmentation des enzymes du bilan hépatique.

Effets indésirables rares

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1000** traitées par Arixtra.

- réaction allergique (incluant démangeaisons, gonflement, éruption)
- saignements internes cérébraux, hépatiques ou abdominaux
- anxiété ou confusion
- évanouissement ou étourdissement, hypotension
- somnolence ou fatigue
- rougeur
- toux
- douleur dans les jambes ou douleur de l'estomac
- diarrhée ou constipation
- indigestion
- douleur ou gonflement au site d'injection
- infection d'une plaie
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang
- augmentation du taux d'azote non protéique dans le sang
- diminution du potassium dans le sang
- douleur dans la partie supérieure de l'estomac ou brûlures d'estomac.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Arixtra

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler
- Il n'est pas nécessaire de conserver Arixtra au réfrigérateur.

Ne pas utiliser ce médicament :

- après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte
- si vous constatez des particules dans la solution, ou si la solution est d'une couleur anormale
- si vous constatez que la seringue est endommagée
- si vous avez ouvert la seringue sans l'utiliser tout de suite.

Elimination des seringues

Ne jetez **aucun** médicament ni seringue au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ARIXTRA

- La substance active est le fondaparinux sodique. Chaque seringue pré-remplie de 0,5 ml contient 2,5 mg de fondaparinux sodique.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables et l'acide chlorhydrique et/ou l'hydroxyde de sodium afin d'ajuster le pH (voir rubrique 2).

Arixtra ne contient aucun produit d'origine animale.

Comment se présente Arixtra et que contient la boîte

Arixtra est une solution injectable limpide et incolore contenue dans une seringue pré-remplie à usage unique équipée d'un système de sécurité qui permet d'éviter les piqûres accidentelles après utilisation. Arixtra est disponible en boîtes de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies (certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

Fabricant :

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, France.

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les types de seringues de sécurité :

Il existe deux types de seringues de sécurité utilisées pour Arixtra, conçues pour vous protéger des piqûres d'aiguille accidentelles après l'injection. Le premier type de seringue est muni d'un système de protection **automatique** de l'aiguille tandis que le second type est muni d'un système de protection **manuel** de l'aiguille.

Les parties de la seringue:

- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Piston
- ③ Ailettes appui-doigts
- ④ Manchon de sécurité

Figure 1. Seringue avec un système de sécurité **automatique** de l'aiguille



Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

Figure 2. Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

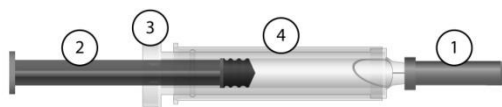
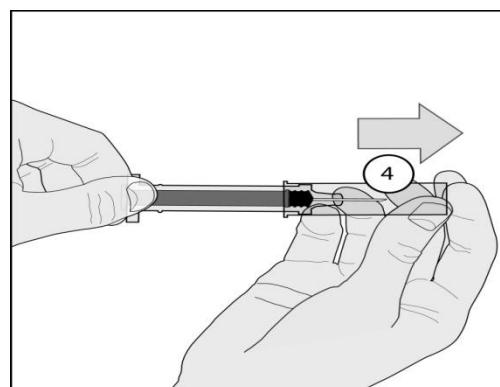


Figure 3. Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille présentant un manchon de sécurité pouvant être tiré au dessus de l'aiguille **APRES INJECTION**



GUIDE DETAILLE D'UTILISATION D'ARIXTRA

Instructions d'utilisation

Ces instructions sont destinées aux deux types de seringues (avec un système de protection automatique et manuel de l'aiguille).

Lorsque les intructions sont spécifiques à un type de seringues, ceci est clairement indiqué.

1. **Lavez-vous les mains soigneusement** avec de l'eau et du savon et essuyez-les avec une serviette.
2. **Sortir la seringue de la boîte et vérifier que :**
 - la date de péremption n'est pas dépassée
 - la solution est limpide et incolore et ne contient pas de particules
 - la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée

3. Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable.

Choisissez un endroit dans la partie inférieure de l'abdomen (ventre) à 5 cm au moins en dessous du nombril (figure A).

Pour chaque injection, **changer de côté, une fois à droite et une fois à gauche** dans la région basse de l'abdomen. Cela diminuera la gêne au site d'injection. Si l'injection ne peut être pratiquée dans la région basse de l'abdomen, demandez conseil à votre infirmière ou à votre médecin.

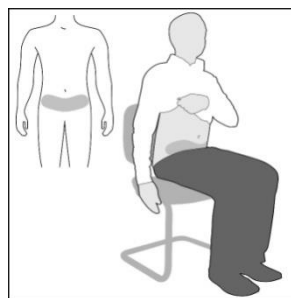


Figure A

4. Nettoyez le point d'injection avec un coton imprégné d'alcool.

5. Retirez l'embout de protection de l'aiguille, tournez-le d'abord (figure B1), et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure B2).

Jetez l'embout de protection de l'aiguille.

Note importante

- **Ne touchez pas l'aiguille**, ne la mettez en contact avec aucune surface avant l'injection.
- Il est normal d'observer une petite bulle d'air dans la seringue. **N'essayez pas de retirer cette bulle d'air avant l'injection**, vous risquez de perdre du produit.

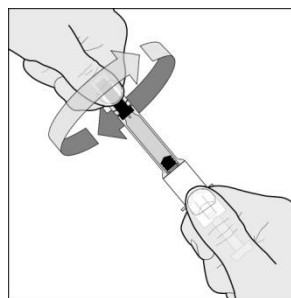


Figure B1

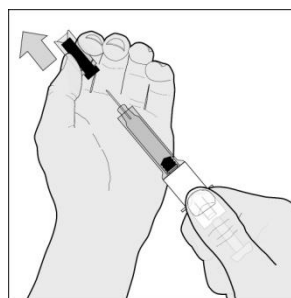


Figure B2

6. Pincez délicatement la peau qui a été nettoyée pour faire un pli. Maintenez ce pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection (figure C).

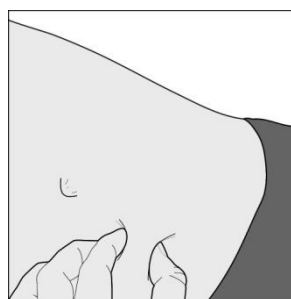


Figure C

7. Tenez fermement la seringue par les ailettes appuie-droits.

L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure D).

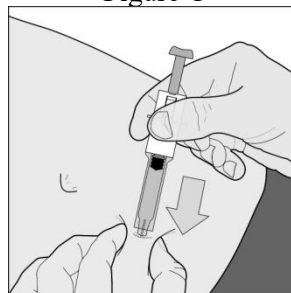


Figure D

8. **Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible (figure E).**

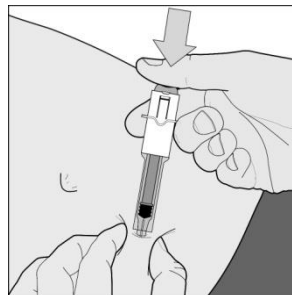


Figure E

Seringue avec un système automatique

9. **Relâchez le piston** et l'aiguille se retirera automatiquement de la peau et remontera dans le manchon de sécurité pour y être ensuite définitivement bloquée (figure F).

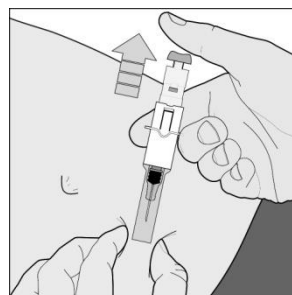


Figure F

Seringue avec un système manuel

9. Après l'injection gardez la seringue dans une main en saisissant le manchon de sécurité, utilisez l'autre main pour tenir les ailettes appui-doigts et tirez fermement. Ceci débloquera le manchon de sécurité. Faites glisser le manchon de sécurité le long de la seringue jusqu'à ce qu'il se bloque au dessus de l'aiguille. Ceci est montré sur la Figure 3 au début de ces instructions.

Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle. Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Notice : information de l'utilisateur

Arixtra 5 mg/0,4 ml solution injectable
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solution injectable
Arixtra 10 mg/0,8 ml solution injectable
fondaparinux sodique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. **Qu'est-ce qu'Arixtra et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Arixtra**
3. **Comment utiliser Arixtra**
4. **Effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Arixtra**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. Qu'est ce qu'Arixtra et dans quel cas est-il utilisé

Arixtra est un médicament qui traite ou aide à prévenir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (*un agent antithrombotique*).

Arixtra contient une substance de synthèse, appelée fondaparinux sodique. Il empêche le facteur de coagulation Xa (« dix-A ») d'agir dans le sang, et ainsi prévient la formation de caillots non souhaités (*thromboses*) dans les vaisseaux sanguins.

Arixtra est indiqué pour traiter les patients adultes ayant un caillot dans les vaisseaux sanguins de leurs jambes (*thrombose veineuse profonde*) et/ ou poumons (*embolie pulmonaire*).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Arixtra

N'utilisez jamais Arixtra :

- **si vous êtes allergique** au fondaparinux sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **si vous saignez de manière excessive**
- **si vous souffrez d'une infection cardiaque bactérienne**
- **si vous souffrez d'une affection rénale sévère.**

→ **Parlez-en à votre médecin** si vous pensez être concerné. Si c'est le cas, vous **ne devez pas** utiliser Arixtra.

Faites attention :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Arixtra :

- **si vous avez déjà présenté, pendant un traitement par héparine ou par des médicaments apparentés à l'héparine, des complications ayant entraîné une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (*thrombopénie induite par l'héparine*)**
- si vous avez un risque de saignement incontrôlé (*hémorragie*) incluant :
 - **ulcère de l'estomac**

- troubles hémorragiques
 - hémorragie cérébrale récente (*hémorragie intracrânienne*)
 - opération récente du cerveau, de la colonne vertébrale ou des yeux
 - si vous souffrez d'une maladie sévère du foie
 - si vous souffrez d'une insuffisance rénale
 - si vous êtes âgé de 75 ans ou plus.
- Parlez-en à votre médecin si cela vous concerne

Enfants et adolescents

Arixtra n'a pas été étudié chez les enfants et chez les adolescents de moins de 17 ans.

Autres médicaments et Arixtra

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Certains médicaments peuvent modifier l'action d'Arixtra ou Arixtra peut modifier leur action.

Grossesse et allaitement

Arixtra ne doit pas être prescrit à une femme enceinte sauf en cas de réelle nécessité.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec Arixtra. Si vous êtes **enceinte**, ou que vous **allaitez**, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Arixtra contient du sodium

Ce médicament est considéré comme exempt de sodium (moins de 23 mg de sodium dans chaque dose).

La seringue d'Arixtra contient du latex

L'embout protecteur de l'aiguille de la seringue contient du latex, qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes hypersensibles au latex.

→ Parlez-en à votre médecin si vous êtes allergique au latex avant d'être traité par Arixtra.

3. Comment utiliser Arixtra

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou pharmacien vous l'a dit. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Votre poids	Dose habituelle
Inférieur à 50 kg	5 mg par jour
Entre 50 et 100 kg	7,5 mg par jour
Supérieur à 100 kg	10 mg par jour. La dose peut être réduite à 7,5 mg par jour si vous souffrez d'une insuffisance rénale modérée.

L'injection doit être réalisée à peu près à la même heure tous les jours.

Comment Arixtra est administré

- Arixtra est administré par injection sous la peau (*sous-cutanée*), dans un pli cutané réalisé dans la partie inférieure de l'abdomen. Les seringues sont préremplies avec la dose exacte qui vous est nécessaire. Il existe des seringues différentes pour les dosages 5 mg, 7,5 mg et 10 mg. **Voir pages suivantes pour le mode d'emploi détaillé.**
- **Ne pas injecter Arixtra dans un muscle.**

Combien de temps Arixtra doit être pris

Arixtra vous protège contre une maladie grave, vous devez donc continuer votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous l'a indiqué.

Si vous avez injecté trop d'Arixtra

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien dès que possible en raison du risque accru d'hémorragie.

Si vous oubliez de prendre Arixtra

- **Prenez la dose prescrite dès que vous constatez l'oubli. Ne pratiquez pas une double injection pour compenser celle que vous avez oubliée.**
- **En cas de doute**, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

N'arrêtez pas Arixtra sans avis

Si vous interrompez votre traitement avant la fin de la durée prescrite par votre médecin, le caillot peut ne pas être traité correctement et un nouveau caillot de sang peut se former dans les veines de vos jambes ou poumons. **Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'interrompre votre traitement.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Situations que vous devez surveiller

Réactions allergiques sévères (anaphylaxie) : Elles surviennent très rarement (jusqu'à 1 personne sur 10000) chez les patients prenant Arixtra. Les signes comprennent :

- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angioedème*), entraînant une difficulté à avaler ou à respirer
- collapsus

➔ **Contactez immédiatement un médecin** si vous ressentez ces symptômes. **Arrêtez de prendre Arixtra.**

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent affecter **plus de 1 personne sur 100** traitées par Arixtra.

- **saignement** (par exemple du foyer opératoire, d'un ulcère de l'estomac préexistant, du nez, des gencives, sang dans les urines, toux sanglante, saignement oculaire, saignement dans l'interligne articulaire, hémorragie intra-utérine)
- **accumulation de sang localisée** (dans un organe/des tissus corporels)
- **anémie** (diminution du nombre de globules rouges)
- **bleus.**

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 100** traitées par Arixtra.

- gonflement (*œdème*)
- maux de tête
- douleur
- douleur thoracique
- essoufflement
- éruption et démangeaisons cutanées

- suintement du site de la plaie chirurgicale
- fièvre
- se sentir ou être nauséux (*nausées ou vomissements*)
- diminution ou augmentation du nombre de plaquettes (cellules nécessaires à la formation de caillots sanguins)
- augmentation des enzymes du bilan hépatique.

Effets indésirables rares

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 1000** traitées par Arixtra.

- réaction allergique (incluant démangeaisons, gonflement, éruption)
- saignements internes cérébraux, hépatiques ou abdominaux
- anxiété ou confusion
- évanouissement ou vertiges, hypotension
- somnolence ou fatigue
- rougeur
- toux
- douleur et gonflement au point d'injection
- infection d'une plaie
- augmentation de la quantité d'azote non-protéique dans le sang
- douleur dans les jambes ou douleur abdominale
- indigestion
- diarrhée ou constipation
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang
- diminution du potassium dans le sang
- douleur dans la partie supérieure de l'estomac ou brûlures d'estomac.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Arixtra

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
- Il n'est pas nécessaire de conserver Arixtra au réfrigérateur.

Ne pas utiliser ce médicament :

- après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte
- si vous constatez des particules dans la solution, ou si la solution est d'une couleur anormale
- si vous constatez que la seringue est endommagée
- si vous avez ouvert la seringue sans l'utiliser tout de suite.

Élimination des seringues

Ne jetez aucun médicament ni seringue au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ARIXTRA

La substance active est le fondaparinux sodique :

- Chaque seringue pré-remplie de 0,4 ml contient 5 mg de fondaparinux sodique.
- Chaque seringue pré-remplie de 0,6 ml contient 7,5 mg de fondaparinux sodique.
- Chaque seringue pré-remplie de 0,8 ml contient 10 mg de fondaparinux sodique.

Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables et l'acide chlorhydrique et/ou l'hydroxyde de sodium afin d'ajuster le pH (voir rubrique 2).

Arixtra ne contient aucun produit d'origine animale.

Comment se présente Arixtra et que contient la boîte

Arixtra est une solution injectable limpide et incolore à légèrement jaune. Elle est fournie dans une seringue pré-remplie équipée d'un système de sécurité qui permet d'éviter les piqûres accidentelles après utilisation.

Arixtra est disponible en boîtes de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies (certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées).

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

Fabricant :

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, France.

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les types de seringues de sécurité :

Il existe deux types de seringues de sécurité utilisées pour Arixtra, conçues pour vous protéger des piqûres d'aiguille accidentelles après l'injection. Le premier type de seringue est muni d'un système de protection **automatique** de l'aiguille tandis que le second type est muni d'un système de protection **manuel** de l'aiguille.

Les parties de la seringue :

- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Piston
- ③ Ailettes appui-doigts
- ④ Manchon de sécurité

Figure 1. Seringue avec un système de protection **automatique** de l'aiguille



Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

Figure 2. Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

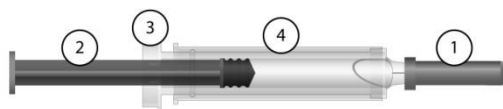
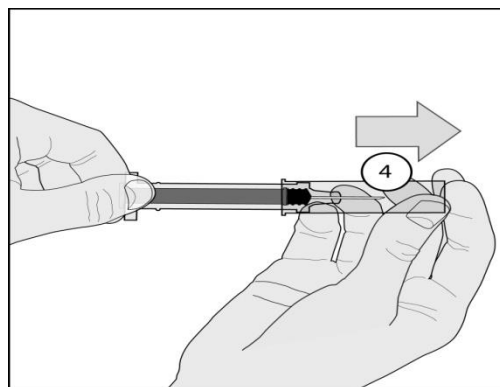


Figure 3. Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille présentant un manchon de sécurité pouvant être tiré au dessus de l'aiguille **APRES INJECTION**



GUIDE DETAILLE D'UTILISATION D'ARIXTRA

Instructions d'utilisation

Ces instructions sont destinées aux deux types de seringues (avec un système de protection automatique et manuel de l'aiguille).

Lorsque les instructions sont spécifiques à un type de seringues, ceci est clairement indiqué.

1. **Lavez-vous les mains soigneusement** avec de l'eau et du savon et essuyez-les avec une serviette.
2. **Sortir la seringue de la boîte et vérifier que :**
 - la date de péremption n'est pas dépassée
 - la solution est limpide et incolore à légèrement jaune et ne contient pas de particules
 - la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée

3. Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable.

Choisissez un endroit dans la partie inférieure de l'abdomen (ventre) à 5 cm au moins en dessous du nombril (figure A).

Pour chaque injection, **changer de côté, une fois à droite et une fois à gauche** dans la région basse de l'abdomen. Cela diminuera la gêne au site d'injection. Si l'injection ne peut être pratiquée dans la région basse de l'abdomen, demandez conseil à votre infirmière ou à votre médecin.

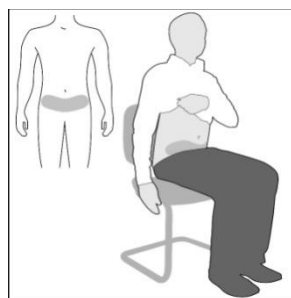


Figure A

4. Nettoyez le point d'injection avec un coton imprégné d'alcool.

5. Retirez l'embout de protection de l'aiguille, tournez-le d'abord (figure B1), et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure B2).

Jetez l'embout de protection de l'aiguille.

Note importante

- **Ne touchez pas l'aiguille**, ne la mettez en contact avec aucune surface avant l'injection.
- Il est normal d'observer une petite bulle d'air dans la seringue. **N'essayez pas de retirer cette bulle d'air avant l'injection**, vous risquez de perdre du produit.

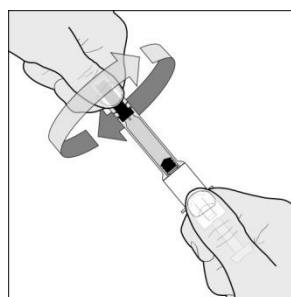


Figure B1

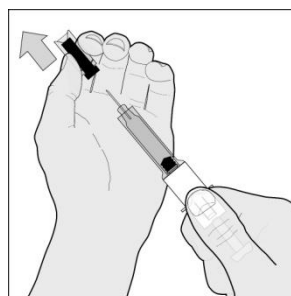


Figure B2

6. Pincez délicatement la peau qui a été nettoyée pour faire un pli. Maintenez ce pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection (figure C).

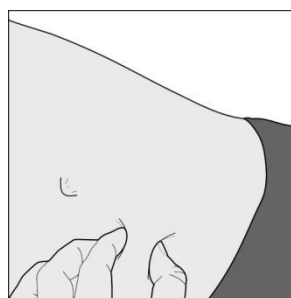


Figure C

- 7. Tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts.**

L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure D).

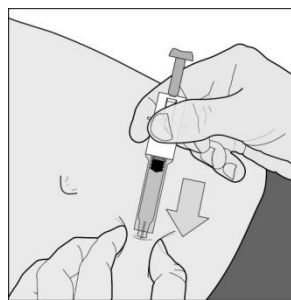


Figure D

- 8. Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible (figure E).**

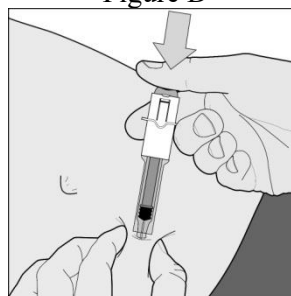


Figure E

Seringue avec un système automatique

- 9. Relâchez le piston** et l'aiguille se retirera automatiquement de la peau et remontera dans le manchon de sécurité pour y être ensuite définitivement bloquée (figure F).

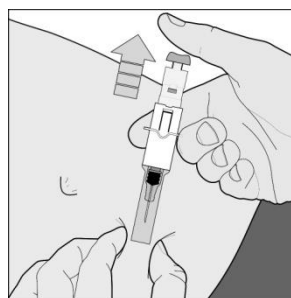


Figure F

Seringue avec un système manuel

- Après l'injection gardez la seringue dans une main en saisissant le manchon de sécurité, utilisez l'autre main pour tenir les ailettes appui-doigts et tirez fermement. Ceci débloquent le manchon de sécurité. Faites glisser le manchon de sécurité le long de la seringue jusqu'à ce qu'il se bloque au-dessus de l'aiguille. Ceci est montré sur la Figure 3 au début de ces instructions.

Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle. Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.