

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quixidar 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) : Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent est considéré comme exempt de sodium.

Pour une 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, 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 jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer (voir rubrique 5.1).

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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).

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 - 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).

Insuffisance hépatique - Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution (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.

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
- 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 ophtalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous.

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, sulfapyrazone, 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 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

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).

Insuffisance rénale

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'événements 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.

Insuffisance hépatique sévère

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).

Patients ayant une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine

Fondaparinux ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire et il n'existe pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine (TIH) de type II. L'efficacité et la tolérance de fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez des patients ayant une TIH de type II.

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 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 Grossesse et allaitement

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.

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.

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

La tolérance du fondaparinux 2,5 mg a été évaluée chez 3595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur traités pour une durée maximum de 9 jours, chez 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après une période initiale d'une semaine, chez 1407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours, et chez 425 patients en milieu médical, à risque d'évènements thrombo-emboliques, traités jusqu'à 14 jours.

Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés au fondaparinux sont présentés au sein de chaque classe organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1.000$ à $\leq 1/100$; rare : $\geq 1/10.000$ à $\leq 1/1.000$; très rare : $\leq 1/10.000$) et de sévérité ; ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical et médical.

Classe-organe MedDRA	Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale	Effets indésirables chez des patients en milieu médical
<i>Infections et infestations</i>	<i>Rare</i> : infection de la cicatrice chirurgicale	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Fréquent</i> : hémorragie post-opératoire, anémie <i>Peu fréquent</i> : saignement (épitaxis, saignement gastro-intestinal, hémoptysie, hématurie, hématome) thrombopénie, purpura, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation	<i>Fréquent</i> : saignement (hématome, hématurie, hémoptysie, saignement gingival) <i>Peu fréquent</i> : anémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Rare</i> : réaction allergique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Rare</i> : hypokaliémie	
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Rare</i> : anxiété, somnolence, vertige, étourdissement, céphalées, confusion	
<i>Affections vasculaires</i>	<i>Rare</i> : hypotension	
<i>Affections respiratoires thoraciques et médiastinales</i>	<i>Rare</i> : dyspnée, toux	<i>Peu fréquent</i> : dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Peu fréquent</i> : nausées, vomissements, <i>Rare</i> : douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhées	
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Peu fréquent</i> : augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique <i>Rare</i> : hyperbilirubinémie	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Peu fréquent</i> : rash, prurit	<i>Peu fréquent</i> : rash, prurit
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Peu fréquent</i> : œdème, œdème périphérique, fièvre, suintement de la cicatrice, <i>Rare</i> : douleur thoracique, fatigue, douleur dans les jambes, oedème génital, bouffées de chaleur et rougeurs, syncope	<i>Peu fréquent</i> : douleur thoracique

De rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux ont été rapportés dans le cadre du développement clinique ou de la surveillance post-commercialisation.

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.

Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.

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.

