

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<sup>ème</sup> 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/mm<sup>3</sup>), 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.

<b>Classe-organe MedDRA</b>	<b>Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale</b>	<b>Effets indésirables chez des patients en milieu médical</b>
<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.

## 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.

### *Métabolisme*

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.

### *Excrétion/élimination*

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.

*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* - La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été évaluée chez le patient insuffisant hépatique.

### **5.3 Données de sécurité pré-clinique**

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, de toxicité par administration réitérée 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**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation.**

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.

Quixidar est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies jaunes avec système de sécurité automatique. 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 de Quixidar a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

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

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/005-008

## **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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie (0,5 ml) contient 2,5 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'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 patients 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 patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.

### 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<sup>ème</sup> 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 locales, 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 locales, 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.

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.

*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*

- *Prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux* - 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.

*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

- *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 IDM ST+ 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
- 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  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ), 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-embolique 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, sulfapyrazone, 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).

### *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 ; par conséquent, l'HNF devra être utilisée conformément aux pratiques médicales locales (voir rubrique 4.2).

Les données sur l'utilisation de l'HNF au cours d'ICP non primaire chez les patients traités par fondaparinux sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP non primaire 6 à 24 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 2 % (2/98). Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP  $< 6$  heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 5000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 4,1 % (2/49).

Les études cliniques ont mis en évidence un risque faible mais augmenté de thrombus sur cathéter guidé chez les patients recevant du fondaparinux comme anticoagulant pendant l'ICP par rapport au groupe contrôle. Pour les ICP non primaires chez les patients présentant un AI/IDM ST-, les incidences ont été respectivement de 1,0 % vs 0,3 % (fondaparinux vs énoxoparine) alors qu'elles ont été respectivement de 1,2 % vs 0 % (fondaparinux vs groupe contrôle) pour les ICP primaires chez les patients présentant un IDM ST+.

### *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.

- 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'événements thromboemboliques 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).

### *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'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 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,
- 327 patients en chirurgie pour fracture de hanche traités pendant 3 semaines après une période initiale d'une semaine,
- 1407 patients en chirurgie abdominale traités pour une durée maximale de 9 jours,
- 425 patients en milieu médical, à risque d'évènements thrombo-emboliques, traités jusqu'à 14 jours,
- 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-),
- 6 036 patients traités pour un syndrome coronaire aigu avec sus décalage du segment ST (SCA ST+).

En ce qui concerne la prévention des événements thrombo-emboliques veineux, 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.

<b>Classe-organe MedDRA</b>	<b>Effets indésirables chez des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ou chirurgie abdominale</b>	<b>Effets indésirables chez des patients en milieu médical</b>
<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.

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.

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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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.

#### **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 évènements 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  $\geq 50$  à  $< 80$  ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de  $\geq 30$  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 évènement au 9<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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, thiényridines 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<sup>ème</sup> jour (hazard ratio : 0.43, IC 95%, 0.33 ; 0.57).

### 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  $\geq 50$  à  $< 80$  ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de  $\geq 30$  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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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/récurrences d'IDM au 30<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> jour.

Chez les patients revascularisés par thrombolyse, le fondaparinux a réduit significativement l'incidence de la mortalité/récurrences d'IDM au 30<sup>ème</sup> 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/récurrences d'IDM au 30<sup>ème</sup> 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/récurrences d'IDM au 30<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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.

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.

## 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 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.

### *Métabolisme*

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.

### *Excrétion/élimination*

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.

*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* : la pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été évaluée chez le patient insuffisant hépatique.

### **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**

2 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.**

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.

Quixidar est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies bleues avec système de sécurité automatique. 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 de Quixidar a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

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

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

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/001-004

### **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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quixidar 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) : 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 à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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 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 < 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/mm<sup>3</sup>), 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.

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, 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 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 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'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

### *Patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine*

Le fondaparinux ne se lie pas au facteur IV 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 du fondaparinux n'ont pas été étudiés de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II.

#### **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 Grossesse et allaitement**

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.

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 a été évaluée chez 2517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux pendant, en moyenne 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les complications hémorragiques (voir rubrique 4.4).

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.

<b>Classe-organe MedDRA</b>	<b>Effets indésirables chez des patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux (ETV)<sup>1</sup></b>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Fréquent</i> : saignement (gastro-intestinal, hématurie, hématome, épistaxis, hémoptysie, hémorragie utéro-vaginale, hémarthrose, oculaire, purpura, ecchymose)  <i>Peu fréquent</i> : anémie, thrombocytopénie.  <i>Rare</i> : autres saignements (hépatique, rétropéritonéal, intracranien/intracérébral) thrombocytémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Rare</i> : réaction allergique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Rare</i> : augmentation de l'azote non-protéique (ANP) <sup>2</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Peu fréquent</i> : céphalée  <i>Rare</i> : vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Peu fréquent</i> : nausée, vomissement.
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Peu fréquent</i> : anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Rare</i> : éruption érythémateuse
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Peu fréquent</i> : douleur, œdème  <i>Rare</i> : réaction au point d'injection

(1) les effets indésirables rapportés isolément n'ont pas été pris en compte sauf s'ils étaient médicalement pertinents.

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

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

### 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  $90 \pm 7$  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 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  $90 \pm 7$  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'ETEVE symptomatique non fatal et ETEVE fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'héparine non fractionnée (taux d'ETEVE 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.

## 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 catégorie 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.

### *Métabolisme*

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.

### *Excrétion/élimination*

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.

*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* - La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été évaluée chez le patient insuffisant hépatique.

### **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.**

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.

Quixidar 5 mg/0,4 ml est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique orange. 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 de Quixidar a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

Tout produit 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**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/009-011, 018

**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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quixidar 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) : 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 à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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 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 < 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/mm<sup>3</sup>), 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.

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 K11 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 recevant le fondaparinux à titre curatif pour le traitement d'événements 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 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 ne se lie pas au facteur IV 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 du fondaparinux n'ont pas été étudiés de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II.

#### **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 Grossesse et allaitement**

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.

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 a été évaluée chez 2517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux pendant, en moyenne 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les complications hémorragiques (voir rubrique 4.4).

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.

<b>Classe-organe MedDRA</b>	<b>Effets indésirables chez des patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux (ETV)<sup>1</sup></b>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Fréquent</i> : saignement (gastro-intestinal, hématurie, hématome, épistaxis, hémoptysie, hémorragie utéro-vaginale, hémarthrose, oculaire, purpura, ecchymose)  <i>Peu fréquent</i> : anémie, thrombocytopénie.  <i>Rare</i> : autres saignements (hépatique, rétropéritonéal, intracranien/intracérébral) thrombocytémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Rare</i> : réaction allergique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Rare</i> : augmentation de l'azote non-protéique (ANP) <sup>2</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Peu fréquent</i> : céphalée  <i>Rare</i> : vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Peu fréquent</i> : nausée, vomissement.
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Peu fréquent</i> : anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Rare</i> : éruption érythémateuse
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Peu fréquent</i> : douleur, œdème  <i>Rare</i> : réaction au point d'injection

(1) les effets indésirables rapportés isolément n'ont pas été pris en compte sauf s'ils étaient médicalement pertinents.

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

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

### 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  $90 \pm 7$  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 (ETE) symptomatique non fatal et ETE fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'énoxaparine (taux d'ETE 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  $90 \pm 7$  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

## 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 lie 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.

### *Métabolisme*

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.

### *Excrétion/élimination*

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.

*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* - La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été évaluée chez le patient insuffisant hépatique.

## **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.**

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.

Quixidar 7,5 mg/ 0,6 ml est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies avec un système de sécurité automatique magenta. 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 de Quixidar a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

Tout produit 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**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/012-014, 019

**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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quixidar 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) : 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 à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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 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 < 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/mm<sup>3</sup>), 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.

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, 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 recevant le fondaparinux à titre curatif pour le traitement d'événements 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 l'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 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 ne se lie pas au facteur IV 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 du fondaparinux n'ont pas été étudiés de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II.

#### **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 Grossesse et allaitement**

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.

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 a été évaluée chez 2517 patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux pendant, en moyenne 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les complications hémorragiques (voir rubrique 4.4).

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.

<b>Classe-organe MedDRA</b>	<b>Effets indésirables chez des patients traités pour des événements thrombo-emboliques veineux (ETV)<sup>1</sup></b>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Fréquent</i> : saignement (gastro-intestinal, hématurie, hématome, épistaxis, hémoptysie, hémorragie utéro-vaginale, hémarthrose, oculaire, purpura, ecchymose)  <i>Peu fréquent</i> : anémie, thrombocytopénie.  <i>Rare</i> : autres saignements (hépatique, rétropéritonéal, intracranien/intracérébral) thrombocytémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Rare</i> : réaction allergique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Rare</i> : augmentation de l'azote non-protéique (ANP) <sup>2</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Peu fréquent</i> : céphalée  <i>Rare</i> : vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Peu fréquent</i> : nausée, vomissement.
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Peu fréquent</i> : anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Rare</i> : éruption érythémateuse
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Peu fréquent</i> : douleur, œdème  <i>Rare</i> : réaction au point d'injection

(1) les effets indésirables rapportés isolément n'ont pas été pris en compte sauf s'ils étaient médicalement pertinents.

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

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

### 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 pour 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  $90 \pm 7$  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 (ETE) symptomatique non fatal et ETEV fatal rapportés dans les 97 jours. Il a été démontré que le fondaparinux est non-inférieur à l'énoxaparine (taux d'ETE 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 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  $90 \pm 7$  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

## 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 lie 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.

### *Métabolisme*

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.

### *Excrétion/élimination*

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.

*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* - La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été évaluée chez le patient insuffisant hépatique.

## **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.**

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.

Quixidar 10 mg/0,8 ml est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies avec un système de sécurité automatique violet. 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 de Quixidar a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection.

Tout produit 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**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/015-017, 020

**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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Glaxo Wellcome Production  
1, rue de l'Abbaye  
76960 Notre Dame de Bondeville  
France

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'EFFICACITE ET LA SECURITE D'EMPLOI DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit garantir que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version de juin 2006 présentée dans le module 1.8.1 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant et pendant la commercialisation du produit.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser les études et les activités additionnelles de pharmacovigilance décrites dans le plan de pharmacovigilance, en accord avec la version 1.2 du plan de gestion des risques (PGR) présenté dans le module 1.8.2 de l'Autorisation de Mise sur le Marché et des mises à jour du PGR acceptées par le CHMP.

Selon les recommandations du CHMP sur le système de gestion des risques des médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR doit être soumise avec le prochain rapport périodique de tolérance international : Periodic Safety Update Report (PSUR).

De plus, une mise à jour du PGR doit être soumise :

- lors du recueil d'un fait nouveau de tolérance pouvant modifier le profil de sécurité d'emploi, le plan de pharmacovigilance et/ou le plan de minimisation des risques
- dans les 60 jours d'une étape importante prévue dans le PGR ou le plan de minimisation des risques
- à la demande de l'EMA

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Quixidar 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.

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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 MARCHÉ**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/005 – 2 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/006 – 7 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/007 – 10 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/008 – 20 seringues pré-remplies

**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**

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

**SERINGUE PRE-REPLIE**

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

Quixidar 1,5 mg/0,3 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Quixidar 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.

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/001 – 2 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/002 – 7 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/003 – 10 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/004 – 20 seringues pré-remplies

**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**

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

**SERINGUE PRE-REPLIE**

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

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

SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Quixidar 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

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

Poids corporel inférieur à 50 kg.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/009 – 2 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/010 – 7 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/011 – 10 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/018 – 20 seringues pré-remplies

**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**

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

**SERINGUE PRE-REPLIE**

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

Quixidar 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Quixidar 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

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

Poids corporel compris entre 50 kg et 100 kg.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/012 – 2 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/013 – 7 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/014 – 10 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/019 – 20 seringues pré-remplies

**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**

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

**SERINGUE PRE-REPLIE**

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

Quixidar 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Quixidar 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

**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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

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

Poids corporel supérieur à 100 kg.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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 MARCHÉ**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Royaume-Uni

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

EU/1/02/207/015 – 2 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/016 – 7 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/017 – 10 seringues pré-remplies  
EU/1/02/207/020 – 20 seringues pré-remplies

**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**

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

**SERINGUE PRE-REPLIE**

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

Quixidar 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

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

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- 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 quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien.

#### Dans cette notice:

1. **Qu'est-ce que Quixidar et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Quixidar**
3. **Comment utiliser Quixidar**
4. **Effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Quixidar**
6. **Informations supplémentaires**

#### 1. QU'EST-CE QUE QUIXIDAR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

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

Quixidar 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.

#### **Quixidar 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.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER QUIXIDAR

##### **N'utilisez jamais Quixidar :**

- **si vous êtes allergique** (hypersensibilité) au fondaparinux sodique ou à l'un des autres composants contenus dans Quixidar
- **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 Quixidar.

##### **Faites attention :**

Votre médecin a besoin de savoir avant que vous ne commenciez votre traitement par Arixtra :

- **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**

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

### **Utilisation d'autres médicaments**

**Si vous prenez** ou avez pris récemment **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 de Quixidar ou Quixidar peut modifier leur action.

### **Grossesse et allaitement**

Quixidar 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 Quixidar. Si vous êtes **enceinte**, si vous pensez l'être, ou si vous **allaitez** :

→ **Parlez-en à votre médecin ou pharmacien.**

### **Informations importantes concernant certains composants de Quixidar**

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

## **3. COMMENT UTILISER QUIXIDAR**

Utilisez toujours Quixidar exactement comme votre médecin vous l'a dit. Si vous n'êtes pas sûr, vous devez vérifier auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

**La dose habituelle 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 Quixidar est administré**

- Quixidar 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 Quixidar dans un muscle.**

### **Combien de temps Quixidar doit être pris**

Quixidar 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 de Quixidar**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Quixidar**

- **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 Quixidar 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 la manière d'utiliser ce médicament, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **4. EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Quixidar peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne se retrouvent pas chez tout le monde.

##### **Effets indésirables fréquents**

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

- **saignement** (par exemple du foyer opératoire, d'un ulcère de l'estomac préexistant, du nez et des gencives)
- **anémie** (diminution du nombre de globules rouges).

##### **Effets indésirables peu fréquents**

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

- bleus ou gonflement (œdème)
- se sentir ou être nauséux (nausées ou vomissements)
- douleur thoracique
- essoufflement
- réactions cutanées à type d'éruptions ou de démangeaisons
- suintement de la cicatrice du foyer opératoire
- fièvre
- diminution ou augmentation du nombre de plaquette (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 Quixidar.

- réaction allergique
- saignements internes cérébraux ou abdominaux
- anxiété ou confusion
- maux de tête
- évanouissement ou étourdissement
- somnolence ou fatigue
- rougeur
- toux
- douleur dans les jambes ou douleur de l'estomac
- diarrhées ou constipation
- indigestion
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang
- diminution du potassium dans le sang.

Si vous avez un de ces effets

→ **Parlez-en à votre médecin ou pharmacien** si l'un de ces effets indésirables devient **sévère ou gênant**, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

## 5. COMMENT CONSERVER QUIXIDAR

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas congeler.
- Il n'est pas nécessaire de conserver Arixtra au réfrigérateur.

### Ne pas utiliser Quixidar :

- après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte
- si vous constatez des particules dans la solution, ou si la solution est décolorée
- si vous constatez que la seringue est endommagée
- si vous avez ouvert la seringue sans l'utiliser tout de suite.

### Récupérateur de seringues

Ne jetez **pas** vos médicaments et vos seringues dans les égouts ou à la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment procéder avec les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures sont destinées à protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Ce que contient QUIXIDAR

- 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.

Quixidar ne contient aucune produit d'origine animale.

### Comment se présente Quixidar et que contient la boîte

Quixidar est une solution injectable limpide et incolore contenue dans une seringue pré-remplie à usage unique équipée d'un système de sécurité automatique qui permet d'éviter les piqûres accidentelles après utilisation. Quixidar 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 :

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Royaume Uni.

#### Fabricant :

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, France.

### La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Тел.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
info@glaxosmithkline.dk

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 7312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
Info.lt@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

Ce médicament n'est plus autorisé

## Les parties de la seringue de sécurité

- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Capuchon du piston
- ③ Piston
- ④ Ailettes appui-doigts
- ⑤ Manchon de sécurité



### Seringue AVANT INJECTION



### Seringue APRES INJECTION



## GUIDE DETAILLE D'UTILISATION DE QUIXIDAR

### Instructions d'utilisation

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. **Tenez fermement la seringue d'une main.**  
Retirez le capuchon qui protège le piston en le tirant (figure B).  
Jetez le capuchon.



Figure B

6. **Retirez l'embout de protection de l'aiguille**, tournez-le d'abord et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure C).  
**Jetez l'embout de protection de l'aiguille.**

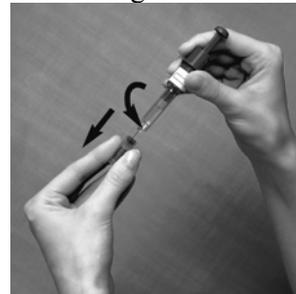


Figure C

**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.

7. **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 D).



Figure D

8. **Tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts.**  
L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure E).



Figure E

9. **Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible.** Ceci déclenchera le système de sécurité automatique (figure F).



Figure F

10. **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 G).



Figure G

**Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle.** Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

### Quixidar 2,5 mg/0,5 ml solution injectable fondaparinux sodique

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- 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 quelqu'un d'autre, même si ses symptômes semblent être identiques aux vôtres, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. **Qu'est-ce que Quixidar et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Quixidar**
3. **Comment utiliser Quixidar**
4. **Effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Quixidar**
6. **Informations supplémentaires**

#### **1. QU'EST-CE QUE QUIXIDAR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

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

Quixidar 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.

Quixidar 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).

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER QUIXIDAR**

**N'utilisez jamais Quixidar :**

- **si vous êtes allergique** (hypersensibilité) au fondaparinux sodique ou à l'un des autres composants contenus dans Quixidar
- **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 Quixidar.

**Faites attention :**

Votre médecin a besoin de savoir avant que vous ne commenciez votre traitement par Arixtra :

- **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

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

### Utilisation d'autres médicaments

**Si vous prenez** ou avez pris récemment 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 de Quixidar ou Quixidar peut modifier leur action.

### Grossesse et allaitement

Quixidar 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 Quixidar. Si vous êtes **enceinte**, si vous pensez l'être, ou si vous **allaitez** :

→ **parlez-en à votre médecin ou pharmacien**.

### Informations importantes concernant certains composants de Quixidar

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

## 3. COMMENT UTILISER QUIXIDAR

Utilisez toujours Quixidar exactement comme votre médecin vous l'a dit. Si vous n'êtes pas sûr, vous devez vérifier auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

**La dose habituelle 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 Quixidar est administré

- Quixidar 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** Quixidar dans un muscle.

### Combien de temps Quixidar doit être pris

Quixidar 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 de Quixidar**

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

### **Si vous oubliez de prendre Quixidar**

- **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 de vos poumons. **Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'interrompre votre traitement.**

Si vous avez d'autres questions sur la manière d'utiliser ce médicament, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Quixidar peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne se retrouvent pas chez tout le monde.

### **Effets indésirables fréquents**

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

- **saignement** (par exemple du foyer opératoire, d'un ulcère de l'estomac préexistant, du nez et des gencives)
- **anémie** (diminution du nombre de globules rouges).

### **Effets indésirables peu fréquents**

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

- bleus ou gonflement (œdème)
- se sentir ou être nauséux (nausées ou vomissements)
- douleur thoracique
- essoufflement
- réactions cutanées à type d'éruptions ou de démangeaisons
- suintement de la cicatrice du foyer opératoire
- fièvre
- diminution ou augmentation du nombre de plaquette (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 Quixidar:

- réaction allergique
- saignements internes cérébraux ou abdominaux
- anxiété ou confusion
- maux de tête
- évanouissement ou étourdissement, hypotension
- somnolence ou fatigue
- rougeur
- toux
- douleur dans les jambes ou douleur de l'estomac
- diarrhées ou constipation

- indigestion
- infection d'une plaie
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang
- diminution du potassium dans le sang.

**S vous avez un de ces effets**

→ **Parlez-en à votre médecin ou pharmacien si l'un de ces effets indésirables devient sévère ou gênant**, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

## 5. COMMENT CONSERVER QUIXIDAR

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants
- Ne pas congeler
- Il n'est pas nécessaire de conserver Quixidar au réfrigérateur.

**Ne pas utiliser Quixidar :**

- après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte
- si vous constatez des particules dans la solution, ou si la solution est décolorée
- si vous constatez que la seringue est endommagée
- si vous avez ouvert la seringue sans l'utiliser tout de suite.

**Récupérateur de seringues**

Ne jetez **pas** vos médicaments et vos seringues dans les égouts ou à la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment procéder avec les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures sont destinées à protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

**Ce que contient QUIXIDAR**

- 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.

Quixidar ne contient aucun produit d'origine animale.

**Comment se présente Quixidar et que contient la boîte**

Quixidar est une solution injectable limpide et incolore contenue dans une seringue pré-remplie à usage unique équipée d'un système de sécurité automatique qui permet d'éviter les piqûres accidentelles après utilisation. Quixidar 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 :**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Royaume Uni.

**Fabricant :**

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, France.

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

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

*Ce médicament n'est plus autorisé*

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
info@glaxosmithkline.dk

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 7312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
Info.lt@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

Ce médicament n'est plus autorisé

## Les parties de la seringue de sécurité

- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Capuchon du piston
- ③ Piston
- ④ Ailettes appui-doigts
- ⑤ Manchon de sécurité



### Seringue AVANT INJECTION



### Seringue APRES INJECTION



## GUIDE DETAILLE D'UTILISATION DE QUIXIDAR

### Instructions d'utilisation

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. **Tenez fermement la seringue d'une main.**  
Retirez le capuchon qui protège le piston en le tirant (figure B).  
Jetez le capuchon.



Figure B

6. **Retirez l'embout de protection de l'aiguille,** tournez-le d'abord et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure C).  
**Jetez l'embout de protection de l'aiguille.**



Figure C

**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.

7. **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 D).



Figure D

8. **Tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts.**  
L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure E).



Figure E

9. **Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible.** Ceci déclenchera le système de sécurité automatique (figure F).



Figure F

10. **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 G).

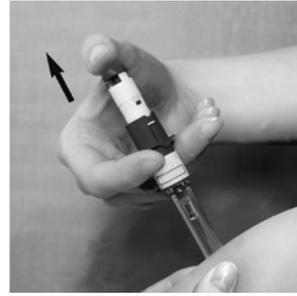


Figure G

**Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle.** Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

**Quixidar 5 mg/0,4 ml solution injectable**  
**Quixidar 7,5 mg/0,6 ml solution injectable**  
**Quixidar 10 mg/0,8 ml solution injectable**  
fondaparinux sodique

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- 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 quelqu'un d'autre, même si ses symptômes semblent être identiques aux vôtres, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice:**

1. **Qu'est-ce que Quixidar et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Quixidar**
3. **Comment utiliser Quixidar**
4. **Effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Quixidar**
6. **Informations supplémentaires**

### 1. QU'EST-CE QUE QUIXIDAR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

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

Quixidar 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.

**Quixidar est indiqué pour traiter les patients ayant un caillot dans les vaisseaux sanguins de leurs jambes** (thrombose veineuse profonde) **et/ ou poumons** (embolie pulmonaire).

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER QUIXIDAR

**N'utilisez jamais Quixidar :**

- **si vous êtes allergique** (hypersensibilité) au fondaparinux sodique ou à l'un des autres composants contenus dans Quixidar
- **si vous saignez de manière excessive**
- **si vous souffrez d'une infection cardiaque bactérienne**
- **si vous souffrez d'une insuffisance rénale sévère.**

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

**Faites attention :**

- 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

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

### Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment 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 de Quixidar ou Quixidar peut modifier leur action.

### Grossesse et allaitement

Quixidar 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 Quixidar. Si vous êtes **enceinte**, si vous pensez l'être, ou si vous **allaitez**,

→ parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

### Informations importantes concernant certains composants de Quixidar

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

## 3. COMMENT UTILISER QUIXIDAR

Utilisez toujours Quixidar exactement comme votre médecin vous l'a dit. Si vous n'êtes pas sûr, vous devez vérifier auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

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 Quixidar est administré

- Quixidar 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 Quixidar dans un muscle.

### Combien de temps Quixidar doit être pris

Quixidar 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 de Quixidar

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

### **Si vous oubliez de prendre Quixidar**

- **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 Quixidar 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 concernant l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Quixidar peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne se retrouvent pas chez tout le monde.

### **Effets indésirables fréquents**

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

- saignement (par exemple du foyer opératoire, d'un ulcère de l'estomac préexistant, du nez, ecchymoses).

### **Effets indésirables peu fréquents**

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

- gonflement (œdème)
- maux de tête
- douleur
- se sentir ou être nauséux (nausées ou vomissements)
- nombre bas de globules rouges (anémie)
- nombre bas 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 Quixidar.

- réaction allergique
- saignements internes cérébraux, hépatiques ou abdominaux
- éruption
- vertiges
- douleur et gonflement au point d'injection
- nombre élevé de plaquettes (cellules nécessaires à la formation de caillots sanguins) augmentation de la quantité d'azote non-protéique dans le sang

### **Si vous avez un de ces effets**

→ **Parlez-en à votre médecin ou pharmacien** si l'un de ces effets indésirables devient sévère ou gênant, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

## **5. COMMENT CONSERVER QUIXIDAR**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants
- Ne pas congeler

- Il n'est pas nécessaire de conserver Quixidar au réfrigérateur.

#### **Ne pas utiliser Quixidar :**

- après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte
- si vous constatez des particules dans la solution, ou si la solution est décolorée
- si vous constatez que la seringue est endommagée
- si vous avez ouvert la seringue sans l'utiliser tout de suite.

#### **Récupérateur de seringues**

Ne jetez **pas** vos médicaments et vos seringues dans les égouts ou à la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment procéder avec les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures sont destinées à protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

#### **Ce que contient QUIXIDAR**

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.

Quixidar ne contient aucun produit d'origine animale.

#### **Comment se présente Quixidar et que contient la boîte**

Quixidar est une solution injectable limpide et incolore à légèrement jaune. Elle est fournie dans une seringue pré-remplie équipée d'un système de sécurité automatique qui permet d'éviter les piqûres accidentelles après utilisation.

Quixidar 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 :**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Royaume Uni.

##### **Fabricant :**

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, France.

#### **La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Belgique/ België/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
info@glaxosmithkline.dk

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 7312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
Info.lt@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

Ce médicament n'est plus autorisé

## Les parties de la seringue de sécurité

- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Capuchon du piston
- ③ Piston
- ④ Ailettes appui-doigts
- ⑤ Manchon de sécurité



### Seringue AVANT INJECTION



### Seringue APRES INJECTION



## GUIDE DETAILLE D'UTILISATION DE QUIXIDAR

### Instructions d'utilisation

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. **Tenez fermement la seringue d'une main.**  
Retirez le capuchon qui protège le piston en le tirant (figure B).  
Jetez le capuchon.



Figure B

6. **Retirez l'embout de protection de l'aiguille**, tournez-le d'abord et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure C).  
**Jetez l'embout de protection de l'aiguille.**



Figure C

**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.

7. **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 D).



Figure D

8. **Tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts.**  
L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure E).



Figure E

9. **Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible.** Ceci déclenchera le système de sécurité automatique (figure F).



Figure F

10. **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 G).

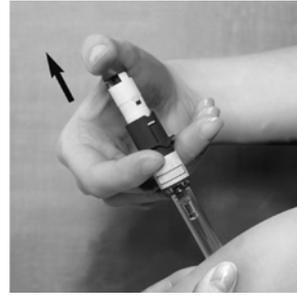


Figure G

**Ne pas jeter votre seringue usagée dans votre poubelle.** Respectez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Ce médicament n'est plus autorisé