

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

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

#### Populations particulières

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

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

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients de poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Dans ce sous-groupe, après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique

(voir rubrique 4.4).

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

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

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

#### Mode d'administration

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

#### *Hémorragie*

Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/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'évènements thrombo-emboliques veineux, un traitement concomitant par antivitamine K sera administré selon les modalités définies à la rubrique 4.5. Les autres médicaments antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, 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'événements thromboemboliques veineux, à la différence du traitement préventif, les anesthésies péridurales ou les rachianesthésies ne doivent pas être utilisées lors d'actes chirurgicaux.

#### *Sujets âgés*

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

#### *Sujets de faible poids*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

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

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

#### *Insuffisance hépatique sévère*

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

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

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

de TIH chez les patients traités par fondaparinux ont été rapportées. À ce jour, le lien de causalité entre le traitement par fondaparinux et la survenue de TIH n'a pas été établi.

#### *Allergie au latex*

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

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

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

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

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

### **4.6 Fécondité, Grossesse et allaitement**

#### Grossesse

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

#### Allaitement

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

#### Fécondité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

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

La tolérance du fondaparinux a été évaluée chez 2517 patients traités pour des événements thromboemboliques 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  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$  ; très rare :  $< 1/10.000$ ) 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 (incluant de très rares cas d'angioedème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique)
<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>Rare</i> : douleur abdominale
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Peu fréquent</i> : anomalie de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Rare</i> : éruption érythémateuse, prurit
<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.

Au cours de la surveillance post-marketing de rares cas de gastrite, de constipation, de diarrhée et de bilirubinémie ont été rapportés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Il n'existe 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 tomographie hélicoïdale). Les patients nécessitant une thrombolyse,

une embolectomie, ou la mise en place d'un filtre cave ont été exclus. Les patients randomisés pouvaient avoir été traités dans un premier temps par une Héparine non fractionnée pendant la phase de sélection, mais les patients traités pendant plus de 24 heures avec des anticoagulants à doses thérapeutiques ou ayant une hypertension non contrôlée, étaient exclus. Le fondaparinux administré en une injection sous-cutanée par jour de 5 mg (poids inférieur à 50kg), 7,5 mg (poids compris entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids supérieur à 100 kg), a été comparé à l'héparine non fractionnée, administrée en bolus IV (5000 UI) suivi d'une perfusion IV continue ajustée pour maintenir le TCA entre 1,5 et 2,5 fois la valeur témoin. Un total de 2184 patients ont été traités; dans les deux groupes, les patients ont été traités au moins 5 jours et jusqu'à 22 jours (en moyenne 7 jours). Les 2 groupes de patients ont reçu un traitement par anti-vitamine K, généralement initié dans les 72 heures après la première administration du produit étudié et continué pendant  $90 \pm 7$  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.

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

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

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

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

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

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

Deux patients ont présenté des saignements pendant l'étude.

L'un a présenté une encéphalopathie hypertensive accompagnée d'une hémorragie intracrânienne au 5<sup>ème</sup> jour du traitement, conduisant à l'arrêt du fondaparinux.

Une hémorragie gastro-intestinale mineure a été signalée chez un autre patient au 5<sup>ème</sup> jour du traitement, entraînant l'arrêt temporaire du fondaparinux.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

### *Absorption*

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

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



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

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

#### *Distribution*

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

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

#### *Biotransformation*

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

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

#### *Elimination*

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

#### *Populations particulières*

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

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

*Insuffisance rénale* - Comparée aux patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la

créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. Un résultat similaire est observé chez les patients traités pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

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

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

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

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

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

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

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

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

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

Ce médicament est prévu pour un usage unique.

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

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

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

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

Date de la première autorisation : 21 mars 2002

Date du dernier renouvellement : 21 mars 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis:

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

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

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

## **A. ETIQUETAGE**



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

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire attentivement la notice avant emploi.

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

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

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

Poids corporel inférieur à 50 kg.

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

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

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

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

arixtra 5 mg

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

**SERINGUE PRE-REPLIE**

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

Arixtra 5 mg/0,4 ml injectable  
fondaparinux Na

SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

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

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

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

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

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

**Que contient cette notice :**

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

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

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

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

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

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

**N'utilisez jamais Arixtra :**

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

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

**Faites attention :**

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

- si vous avez un risque de saignement incontrôlé (*hémorragie*) incluant :
  - **ulcère de l'estomac**
  - **troubles hémorragiques**
  - **hémorragie cérébrale récente** (*hémorragie intracrânienne*)
  - **opération récente** du cerveau, de la colonne vertébrale ou des yeux

- si vous souffrez d'une maladie sévère du foie
- si vous souffrez d'une insuffisance rénale
- si vous êtes âgé de 75 ans ou plus.

→ Parlez-en à votre médecin si cela vous concerne

### Enfants et adolescents

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

### Autres médicaments et Arixtra

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

### Grossesse et allaitement

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

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

### Arixtra contient du sodium

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

### La seringue d'Arixtra contient du latex

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

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

## 3. Comment utiliser Arixtra

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

Votre poids	Dose habituelle
Inférieur à 50 kg	5 mg par jour
Entre 50 et 100 kg	7,5 mg par jour
Supérieur à 100 kg	10 mg par jour. La dose peut être réduite à 7,5 mg par jour si vous souffrez d'une insuffisance rénale modérée.

L'injection doit être réalisée à peu près à la même heure tous les jours.

### Comment Arixtra est administré

- Arixtra est administré par injection sous la peau (*sous-cutanée*), dans un pli cutané réalisé dans la partie inférieure de l'abdomen. Les seringues sont préremplies avec la dose exacte qui vous est nécessaire. Il existe des seringues différentes pour les dosages 5 mg, 7,5 mg et 10 mg. **Voir pages suivantes pour le mode d'emploi détaillé.**
- **Ne pas injecter Arixtra dans un muscle.**

### Combien de temps Arixtra doit être pris

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

### **Si vous avez injecté trop d'Arixtra**

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

### **Si vous oubliez de prendre Arixtra**

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

### **N'arrêtez pas Arixtra sans avis**

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

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

## **4. Effets indésirables éventuels**

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

### **Situations que vous devez surveiller**

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

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

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

### **Effets indésirables fréquents**

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

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

### **Effets indésirables peu fréquents**

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

- 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 Arixtra.

- réaction allergique (incluant démangeaisons, gonflement, éruption)
- 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
- douleur abdominale
- démangeaisons
- indigestion
- diarrhée ou constipation
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Arixtra**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
- Il n'est pas nécessaire de conserver Arixtra au réfrigérateur.

### **Ne pas utiliser ce médicament :**

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

### **Elimination des seringues**

Ne jetez **aucun** médicament ni seringue au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ARIXTRA**

La substance active est le fondaparinux sodique :

- Chaque seringue pré-remplie de 0,4 ml contient 5 mg de fondaparinux sodique.
- Chaque seringue pré-remplie de 0,6 ml contient 7,5 mg de fondaparinux sodique.
- Chaque seringue pré-remplie de 0,8 ml contient 10 mg de fondaparinux sodique.

Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables et l'acide chlorhydrique et/ou l'hydroxyde de sodium afin d'ajuster le pH (voir rubrique 2).

Arixtra ne contient aucun produit d'origine animale.

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

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

Arixtra est disponible en boîtes de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies (certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées).

## **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant**



**Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :**

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande.

**Fabricant :**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.****Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament <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.

**België/Belgique/Belgien**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tél/Tel: 080074944 /+44 (0)1423 852 898  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Luxembourg/Luxemburg**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tél/Tel: 80027915/+44 (0)1423 852 898  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**България**

Aspen Pharma Trading Limited  
Тел.: 024917582/+44 (0)1748 828 391  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Magyarország**

Aspen Pharma Trading Limited  
Тел.: 0680020832/+44 (0)1423 852 994  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Česká republika**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 228880774/+44 (0)1423 852 991  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Malta**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: +44 (0)1748 828 391  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Danmark**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tlf: 80250539/+44 (0)1423 852 992  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Nederland**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 08000224668/+44 (0)1423 533 573  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Deutschland**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Norge**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tlf: 80010093/+44 (0)1423 852 995  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Eesti**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 6682893/+44 (0) 1748 828 391  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Österreich**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 0800006584/+44 (0)1748 828 889  
[aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

**Ελλάδα**

Aspen Pharma Trading Limited.  
Τηλ: 00800128244/+44 (0)1423 852 990  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**España**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 800098847/+44 (0)1423 852 849  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**France**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tél.: + 33 (0)1 39177000  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Hrvatska**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 017776395/+44 (0) 1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Ireland**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 00800 004 04142 /+44 (0) 1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Ísland**

Aspen Pharma Trading Limited.  
Sími: +44 (0) 1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Italia**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 800098313/+44 (0)1423 533 687  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Κύπρος**

Aspen Pharma Trading Limited  
Τηλ: 80096374/+44 (0)1423 852 990  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Latvija****Polska**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel.: 008001211566/+44 (0)1423 852 859  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Portugal**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 800855770/+44 (0)1423 852 850  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**România**

Aspen Pharma Trading Limited.  
Tel: 316300212/+44 (0)1423 852 876  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Slovenija**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 018888201/+44 (0) 1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Slovenská republika**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 0800001427/+44 (0)1423 852 899  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Suomi/Finland**

Aspen Pharma Trading Limited  
Puh/Tel: 0800918141/+44 (0)1423 852 993  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Sverige**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 0200883595/+44 (0)1423 852 900  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**United Kingdom**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 0800 008 7392/+44 (0)1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Liechtenstein**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 66163124/+44 (0) 1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: +44 (0)1748 828 889  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

**Lietuva**

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel: 052140291/+44 (0)1748 828 391  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

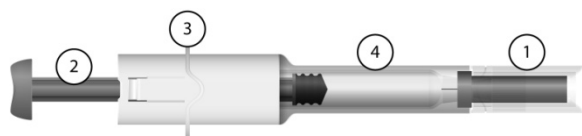
## Les types de seringues de sécurité :

Il existe deux types de seringues de sécurité utilisées pour Arixtra, conçues pour vous protéger des piqûres d'aiguille accidentelles après l'injection. Le premier type de seringue est muni d'un système de protection **automatique** de l'aiguille tandis que le second type est muni d'un système de protection **manuel** de l'aiguille.

### Les parties de la seringue :

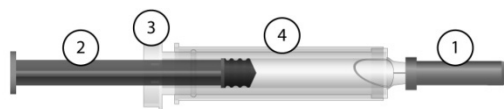
- ① Embout protecteur de l'aiguille
- ② Piston
- ③ Ailettes appui-doigts
- ④ Manchon de sécurité

**Figure 1.** Seringue avec un système de protection **automatique** de l'aiguille

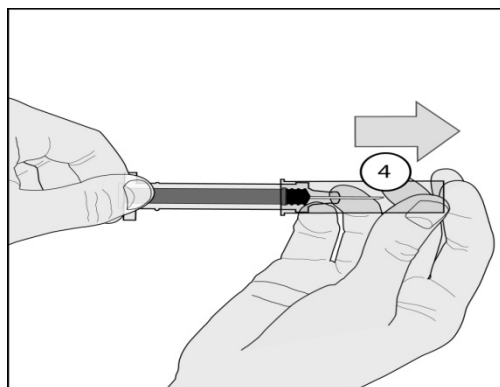


Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille

**Figure 2.** Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille



**Figure 3.** Seringue avec un système de protection **manuel** de l'aiguille présentant un manchon de sécurité pouvant être tiré au dessus de l'aiguille **APRES INJECTION**



## GUIDE DETAILLE D'UTILISATION D'ARIXTRA

### Instructions d'utilisation

Ces instructions sont destinées aux deux types de seringues (avec un système de protection automatique et manuel de l'aiguille).

Lorsque les instructions sont spécifiques à un type de seringues, ceci est clairement indiqué.

1. **Lavez-vous les mains soigneusement** avec de l'eau et du savon et essuyez-les avec une serviette.
2. **Sortir la seringue de la boîte et vérifier que :**
  - la date de péremption n'est pas dépassée
  - la solution est limpide et incolore à légèrement jaune et ne contient pas de particules
  - la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée

**3. Asseyez-vous ou allongez-vous dans une position confortable.**

Choisissez un endroit dans la partie inférieure de l'abdomen (ventre) à 5 cm au moins en dessous du nombril (figure A).

Pour chaque injection, **changer de côté, une fois à droite et une fois à gauche** dans la région basse de l'abdomen. Cela diminuera la gêne au site d'injection.

Si l'injection ne peut être pratiquée dans la région basse de l'abdomen, demandez conseil à votre infirmière ou à votre médecin.

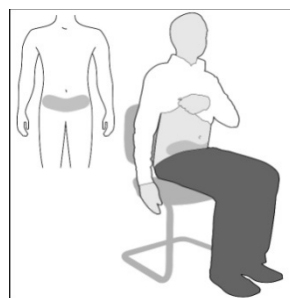


Figure A

**4. Nettoyez le point d'injection avec un coton imprégné d'alcool.**

**5. Retirez l'embout de protection de l'aiguille, tournez-le d'abord (figure B1), et puis tirez-le en suivant l'axe de la seringue (figure B2).**

**Jetez l'embout de protection de l'aiguille.**

**Note importante**

- **Ne touchez pas l'aiguille**, ne la mettez en contact avec aucune surface avant l'injection.
- Il est normal d'observer une petite bulle d'air dans la seringue. **N'essayez pas de retirer cette bulle d'air avant l'injection**, vous risquez de perdre du produit.

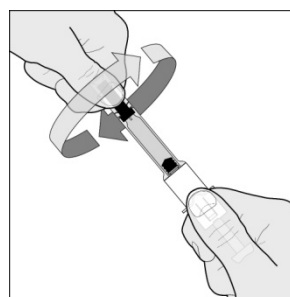


Figure B1

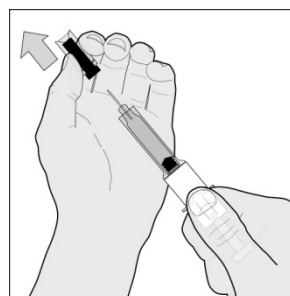


Figure B2

**6. Pincez délicatement la peau qui a été nettoyée pour faire un pli. Maintenez ce pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection (figure C).**

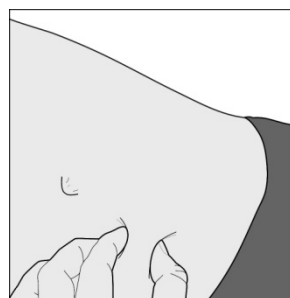


Figure C

**7. Tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts.**

L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement dans le pli cutané (figure D).

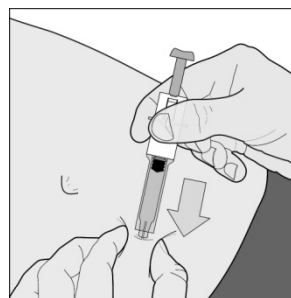


Figure D

**8. Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible (figure E).**

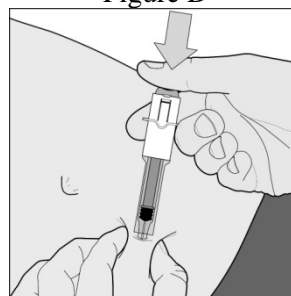


Figure E

**Seringue avec un système automatique**

**9. Relâchez le piston** et l'aiguille se retirera automatiquement de la peau et remontera dans le manchon de sécurité pour y être ensuite définitivement bloquée (figure F).

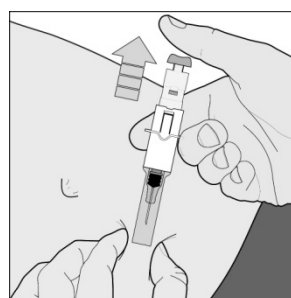


Figure F

**Seringue avec un système manuel**

**9.** Après l'injection gardez la seringue dans une main en saisissant le manchon de sécurité, utilisez l'autre main pour tenir les ailettes appui-doigts et tirez fermement. Ceci déblocuera le manchon de sécurité. Faites glisser le manchon de sécurité le long de la seringue jusqu'à ce qu'il se bloque au dessus de l'aiguille. Ceci est montré sur la Figure 3 au début de ces instructions.

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant fondaparinux, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Dans l'information produit, les réactions allergiques (incluant de très rares cas d'angioedème, de réaction anaphylactoïde/anaphylactique) sont mentionnées pour deux indications (chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur et/ou chirurgie abdominale et traitement des événements thrombo-emboliques veineux), mais elles ne le sont pas pour les indications médicales. Suite à une revue cumulative des données relatives aux réactions immuno-allergiques (menée en 2012), le CCDS a été mis à jour pour y inclure les effets de type angioedème, réactions anaphylactoïdes et anaphylaxie. Étant donné que ces événements ont été ajoutés au CCDS après la commercialisation, à partir d'une revue de l'ensemble des données, ils sont applicables à toutes les indications, y compris chez les indications médicales.

Par conséquent, compte-tenu des données disponibles concernant les réactions allergiques associées à l'utilisation du fondaparinux, le PRAC a considéré que les modifications de l'information produit des médicaments contenant du fondaparinux étaient nécessaires.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fondaparinux, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant fondaparinux demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.