

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### PrSOLUTION INJECTABLE DE FONDAPARINUX SODIQUE

**2,5 mg/0,5 mL, 5,0 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL et 10,0 mg/0,8 mL**

Stérile

2,5 mg/0,5 mL (5 mg/mL)  
5,0 mg/0,4 mL (12,5 mg/mL)  
7,5 mg/0,6 mL (12,5 mg/mL)  
10,0 mg/0,8 mL (12,5 mg/mL)

Antithrombotique synthétique

**Détenteur du DIN :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Limited**  
Bachupally – 500 090 INDE

Date de préparation :  
le 20 juillet 2012

**Importateur/Distributeur canadien :**  
**Innomar Strategies Inc.**  
3470 Superior Court  
Oakville (Ontario) L6L 0C4  
CANADA

Date de révision :  
le 3 novembre 2014

**Numéro de contrôle de la présentation : 174569**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	33
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	33
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES.....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	55
TOXICOLOGIE.....	56
RÉFÉRENCES.....	58
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEURS.....</b>	<b>59</b>

**Pr SOLUTION INJECTABLE DE FONDAPARINUX SODIQUE**  
**2,5 mg/0,5 mL, 5,0 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL et 10,0 mg/0,8 mL**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Sous-cutanée	Solution injectable/ 2,5 mg/0,5 mL 5,0 mg/0,4 mL 7,5 mg/0,6 mL 10,0 mg/0,8 mL	Solution isotonique de chlorure de sodium et eau pour injection. Contient aussi de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.
Intraveineuse	2,5 mg/0,5 mL	

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

La Solution injectable de fondaparinux sodique est indiquée pour :

- la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux (TEV) consécutifs à une chirurgie orthopédique des membres inférieurs, par exemple, en cas de fracture de la hanche, de chirurgie du genou ou d'arthroplastie de la hanche, et ce, pour une période allant jusqu'à un mois;
- la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux chez les patients subissant une chirurgie abdominale qui sont exposés à un risque élevé de complications thromboemboliques, tels que les patients subissant une chirurgie abdominale en lien avec un cancer;
- le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë et de l'embolie pulmonaire aiguë;
- le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST pour prévenir le décès et l'infarctus du myocarde;
- le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST pour prévenir le décès et un nouvel infarctus du myocarde chez les patients qui sont pris en charge par des thrombolytiques ou qui ne recevront initialement aucune autre forme de traitement de reperfusion.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque d'hémorragie.

**Pédiatrie (< 17 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de la Solution injectable de fondaparinux sodique chez les enfants n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la Solution injectable de fondaparinux sodique ou à l'un des ingrédients de la préparation.
- Thrombopénie accompagnée d'un test *in vitro* positif pour les anticorps antiplaquettaires en présence de fondaparinux sodique.
- Saignement actif significatif sur le plan clinique.
- Endocardite bactérienne aiguë.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être administrée uniquement par la voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV). **Il ne faut pas administrer la Solution injectable de fondaparinux sodique par voie intramusculaire.**

**Allergie au latex :** Le protecteur d'aiguille de la seringue préremplie renferme du caoutchouc naturel sec (latex) pouvant causer des réactions allergiques chez les personnes qui y sont sensibles.

### Carcinogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE, Carcinogenèse et Mutagenèse.

### Cardiovasculaire

#### **Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP**

**Chez les patients qui subissent une intervention coronaire percutanée (ICP), peu importe le type, l'emploi de la Solution injectable de fondaparinux sodique comme seul anticoagulant durant l'ICP n'est pas recommandé en raison du risque accru de thrombose liée à la sonde-guide. Un agent antithrombotique efficace, par exemple une héparine non fractionnée (HNF), doit être administré comme traitement d'appoint à l'ICP, selon la pratique standard (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).**

**Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par une ICP primaire de reperfusion, l'emploi de la Solution injectable de fondaparinux sodique avant et durant l'ICP n'est pas recommandé (voir EFFETS INDÉSIRABLES, *Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST*, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Des essais cliniques ont révélé un risque faible, mais accru, de thrombose liée à la sonde-guide chez les patients traités uniquement par le fondaparinux sodique aux fins d'anticoagulation durant l'ICP par rapport au groupe témoin (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, et Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP**). La fréquence de la thrombose liée à la sonde-guide chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST était de 1,00 % chez les patients recevant le fondaparinux sodique, de 0,32 % chez les patients recevant uniquement l'énoxaparine, et de 0,16 % chez les patients recevant l'énoxaparine avec une héparine non fractionnée comme traitement d'appoint. Chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST qui ont été traités par le fondaparinux et qui ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des deux schémas d'héparine non fractionnée comme traitement d'appoint durant l'ICP, la fréquence de la thrombose liée à la sonde-guide variait de 0,1 % à 0,5 % selon la dose d'héparine administrée (pour de plus amples renseignements, voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP**). Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et subissant une ICP primaire, la fréquence était de 1,18 % chez les patients recevant le fondaparinux sodique et de 0 % chez ceux recevant une héparine non fractionnée. L'emploi de la Solution injectable de fondaparinux sodique durant l'ICP primaire n'est pas recommandé.

Le risque d'infarctus du myocarde périopératoire pourrait être accru chez les patients qui manifestent une thrombose liée à la sonde-guide, sans égard à l'anticoagulant administré (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP**).

## **Hématologique**

### **Hémorragie**

Comme d'autres agents antithrombotiques, la Solution injectable de fondaparinux sodique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie, notamment en cas de trouble de l'hémostase, congénital ou acquis, de maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée évolutive ou d'hémorragie intracrânienne récente ou à la suite d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique.

Il est prévu que le risque d'hémorragie augmente à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, on doit prendre les précautions pertinentes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale**).

### ***Prophylaxie et traitement de la thromboembolie veineuse (TEV)***

Il faut cesser d'administrer les agents qui pourraient accroître le risque d'hémorragie, sauf les antagonistes de la vitamine K administrés en concomitance pour le traitement de la TEV, avant d'instaurer le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique. S'il est nécessaire de

co-administrer de tels agents, une surveillance étroite pourrait être appropriée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

***Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale (moment choisi pour administrer la première injection de fondaparinux)***

Le moment déterminé de l'administration de la première dose de Solution injectable de fondaparinux sodique suivant la chirurgie doit être strictement respecté. La première dose ne doit pas être administrée moins de 6 heures suivant la fin de la chirurgie et seulement une fois l'hémostase établie. L'administration avant cette période de 6 heures a été associée à un risque accru d'hémorragie grave (voir **POSOLOGIE et ADMINISTRATION**).

Les groupes de patients particulièrement à risque sont les patients ayant plus de 75 ans, un poids corporel inférieur à 50 kg ou une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min).

***Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST***

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être employée avec prudence chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par d'autres médicaments qui augmentent le risque d'hémorragie (par exemple les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa ou les thrombolytiques).

**Thrombopénie**

Il importe de surveiller étroitement l'évolution de toute thrombopénie, quelle que soit sa gravité. Si la numération plaquettaire chute sous le seuil de 50 000/mm<sup>3</sup>, on doit cesser d'administrer la Solution injectable de fondaparinux sodique. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué chez les patients dont la thrombopénie est accompagnée d'un test *in vitro* positif pour les anticorps antiplaquettaires en présence de fondaparinux.

De rares cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) chez des patients traités par le fondaparinux ont été rapportés de manière spontanée.

***Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale***

La thrombopénie peut survenir au cours du traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique à la suite de toute intervention chirurgicale majeure. Lors des essais cliniques menés chez des patients subissant une chirurgie orthopédique ou abdominale, 3,0 % des patients recevant 2,5 mg de fondaparinux sodique ont présenté une thrombopénie modérée (numération plaquettaire comprise entre 50 000/mm<sup>3</sup> et 100 000/mm<sup>3</sup>) et 0,2 % des patients ont présenté une thrombopénie grave (numération plaquettaire inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>) dans le cadre des essais cliniques périopératoires.

***Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)***

Une thrombopénie modérée est survenue à un taux de 0,5 % chez des patients recevant le fondaparinux sodique lors des essais cliniques portant sur le traitement des TVP et EP. Une thrombopénie grave est survenue à un taux de 0,04 % chez les patients à qui l'on a administré un traitement par le fondaparinux sodique.

## Hépatique

Rien ne permet de penser que le fondaparinux puisse être métabolisé ou éliminé par le foie. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une seule dose de 7,5 mg de fondaparinux sodique à des patients présentant une atteinte hépatique modérée (classe B selon la classification de Child-Pugh) et à des patients ayant une fonction hépatique normale, les variations, par rapport aux valeurs de départ, du temps de céphaline activé, du temps de Quick/RIN et de l'antithrombine III ont été semblables dans les deux groupes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**). En revanche, on a observé une fréquence plus élevée d'hémorragies chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée que chez les sujets normaux, particulièrement des hématomes légers au moment des prélèvements sanguins ou au point d'injection. Les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux n'ont pas été étudiés chez les patients accusant une atteinte hépatique grave. Il convient donc d'être prudent si on envisage de prescrire la Solution injectable de fondaparinux sodique à des patients présentant une insuffisance hépatique grave en raison du risque accru de saignement attribuable au déficit des facteurs de coagulation. Par conséquent, en cas d'insuffisance hépatique grave, le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique exige une grande prudence.

## Considérations périopératoires

On a signalé des cas d'hématomes intrarachidiens à l'origine d'une paralysie prolongée ou permanente lors de l'emploi concomitant d'antithrombotiques (c.-à-d. d'héparines de faible poids moléculaire) et d'une anesthésie rachidienne ou péridurale. Le risque d'apparition de tels hématomes peut être accru par la mise en place d'un cathéter péridural à demeure en postopératoire ou par l'administration concomitante d'agents agissant sur l'hémostase, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiplaquettaires et autres agents modifiant la coagulation. Il semble aussi que les ponctions péridurales ou rachidiennes traumatiques ou répétées augmentent le risque. **On ne doit administrer la Solution injectable de fondaparinux sodique en même temps qu'une anesthésie péridurale ou rachidienne que si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques encourus par le patient.** Il convient donc d'être particulièrement attentif aux signes neurologiques et de poser un diagnostic et d'instaurer un traitement le plus rapidement possible si de tels signes apparaissent.

## Rénal

La clairance plasmatique du fondaparinux diminue en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale, ce qui augmente le risque d'hémorragie (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). Ce phénomène s'observe aussi avec toutes les héparines de faible poids moléculaire.

Chez les patients présentant une atteinte rénale sévère, c'est-à-dire ceux dont la clairance de la créatinine (ClCr) est inférieure à 30 mL/min, on doit généralement éviter l'emploi de la Solution injectable de fondaparinux sodique en raison du risque accru de saignements (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation chez les insuffisants rénaux**).

## *Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale*

On a observé des cas d'hémorragies graves chez des patients recevant un traitement prophylactique suivant une chirurgie orthopédique qui avaient une fonction rénale normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère, modérée et grave respectivement chez 1,6 % (25/1565), 2,4 % (31/1288), 3,8 % (19/504) et 4,8 % (4/83) des patients.

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par traitement actif (daltéparine sodique) réalisée chez des patients recevant une prophylaxie pour une chirurgie abdominale, des hémorragies graves sont survenues chez 2,1 % (13/606) des patients présentant une fonction rénale normale et chez 3,6 % (22/613), 6,7 % (12/179) et 7,1 % (1/14) des patients accusant une atteinte rénale légère, modérée et grave, respectivement.

La Solution injectable de fondaparinux sodique n'est donc pas recommandée en prophylaxie suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr inférieure à 30 mL/min) et doit être administrée avec prudence dans les cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**).

Il convient d'évaluer périodiquement la fonction rénale des patients ayant subi une chirurgie orthopédique ou abdominale et traités en prophylaxie. On doit envisager de cesser immédiatement l'administration de la Solution injectable de fondaparinux sodique en cas d'insuffisance rénale grave ou d'instabilité de la fonction rénale pendant la prophylaxie. L'effet anticoagulant de la Solution injectable de fondaparinux sodique peut persister 2 à 4 jours (3 à 5 demi-vies au moins) après l'arrêt du traitement chez les patients dont la fonction rénale est normale. L'effet anticoagulant de la Solution injectable de fondaparinux sodique peut persister encore plus longtemps en cas d'insuffisance rénale.

#### ***Traitement des TVP et EP***

Aucun ajustement posologique n'est généralement nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée, cependant on recommande une surveillance étroite de ces patients. En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq$  30 mL/min), l'emploi du fondaparinux sodique n'est pas recommandé à cause du risque d'hémorragie.

#### ***Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST***

On dispose de peu de données cliniques sur l'emploi du fondaparinux à raison de 2,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq$  30 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**).

#### **Populations particulières**

##### **Faible poids corporel**

Les patients pesant moins de 50 kg sont exposés à un risque accru de saignement en raison de la clairance réduite de la Solution injectable de fondaparinux sodique.

##### ***Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale***

Le traitement prophylactique par la Solution injectable de fondaparinux sodique doit être administré avec prudence chez les patients subissant une chirurgie orthopédique et dont le poids corporel est inférieur à 50 kg.

#### ***Traitement des TVP et EP***

Dans le traitement des TVP et EP chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg, une dose quotidienne de 5 mg est recommandée. Chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg, une dose quotidienne de 10 mg est recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### ***Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST***

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être administrée avec prudence chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg.

**Femmes enceintes :** On dispose de très peu de données cliniques sur les effets de l'exposition au fondaparinux sodique pendant la grossesse. La prudence est donc de rigueur si on envisage de prescrire la Solution injectable de fondaparinux sodique à une femme enceinte. La Solution injectable de fondaparinux sodique ne doit pas être prescrite aux femmes enceintes à moins que ses bienfaits ne l'emportent sur les risques. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet nocif, direct ou indirect, que ce soit sur la grossesse, sur le développement embryonnaire ou foetal, sur l'accouchement ou sur la croissance postnatale (voir **TOXICOLOGIE**).

**Femmes qui allaitent :** Bien qu'on ignore si le fondaparinux est excrété dans le lait maternel, on a observé qu'il passe dans le lait des rates en lactation. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité de la Solution injectable de fondaparinux sodique n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 17 ans.

**Gériatrie (> 65 ans) :** La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés à cause du risque accru d'hémorragie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Étant donné que le fondaparinux sodique est essentiellement excrété par la voie rénale, les risques de réaction toxique associés à son utilisation peuvent augmenter en cas d'insuffisance rénale, y compris les personnes âgées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une détérioration de la fonction rénale, il convient de surveiller cette dernière si cela est justifié sur le plan clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale**).

#### **Surveillance, essais de laboratoire et épreuves de coagulation**

Les standards internationaux de mesure de l'activité de l'héparine ou des héparines de faible poids moléculaire ne conviennent pas dans le cas du fondaparinux. L'activité du fondaparinux sodique est donc exprimée en milligrammes (mg) de fondaparinux et ne peut être comparée à l'activité de l'héparine ou des héparines de faible poids moléculaire.

À la dose de 2,5 mg, le fondaparinux sodique n'a aucun effet d'importance clinique sur les épreuves de coagulation courantes, notamment le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation activée ou le temps de Quick (TQ)/rapport international normalisé (RIN), dans le plasma. Lorsque le fondaparinux sodique est administré à la dose prophylactique recommandée, les épreuves courantes de coagulation, tels le temps de Quick et le temps de céphaline activé, constituent des mesures relativement peu sensibles de l'activité du fondaparinux sodique et, par conséquent, ne conviennent pas à la surveillance. Même si, en général, il n'est pas nécessaire de surveiller l'activité du fondaparinux sodique, on utilisera de préférence le dosage de l'anti-facteur Xa pour mesurer l'activité anticoagulante du fondaparinux sodique. Seul le fondaparinux peut être utilisé comme standard pour la mesure de l'activité anti-Xa (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action**).

Si, durant le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique, il se produit des changements inattendus dans les paramètres de la coagulation ou une hémorragie grave, on doit cesser l'administration du produit et rechercher d'autres causes possibles, telle la prise concomitante de médicaments pouvant agir sur la coagulation.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essai cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les données décrites ci-dessous reflètent l'expérience de plus de 25 000 patients répartis de façon aléatoire pour recevoir le fondaparinux sodique en solution injectable dans le cadre d'essais contrôlés. Les patients présentaient une fracture de la hanche ou devaient subir une arthroplastie de la hanche, une chirurgie majeure du genou ou une chirurgie abdominale, un traitement des TVP et EP, ou un traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST. Les patients ont reçu le fondaparinux sodique principalement dans le cadre de deux essais dose-réponse périopératoires d'envergure (n = 989), quatre essais périopératoires de prophylaxie de la TEV avec témoin actif (énoxaparine sodique) (n = 3616), un essai prolongé portant sur la prophylaxie de la TEV (n = 327), un essai avec témoin actif (daltéparine sodique) (n = 1425) sur la prophylaxie de la TEV suivant la chirurgie abdominale, un essai dose-réponse (n = 111) et un essai avec témoin actif (énoxaparine sodique) dans le traitement de la TVP (n = 1091), un essai avec témoin actif (héparine) dans le traitement de l'EP (n = 1092), un essai (OASIS 5) avec témoin actif (énoxaparine) dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (n = 9979), et un essai avec témoin actif et placebo (OASIS 6) avec soins standards dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (n = 5954) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

De plus, les données sur l'innocuité proviennent de l'étude FUTURA/OASIS 8, qui comparait deux schémas d'héparine non fractionnée administrée en appoint durant l'ICP non primaire chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux sodique (n = 2026).

## Hémorragie

Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques sont possibles. La fréquence des complications hémorragiques graves pendant le traitement par le fondaparinux sodique est faible et similaire en général à celle observée durant les traitements par d'autres antithrombotiques. Au cours des essais cliniques ou après la commercialisation du médicament, on a signalé de rares cas d'hémorragie intracrânienne ou cérébrale, ou rétropéritonéale.

### *Prophylaxie de la TEV suivant la chirurgie orthopédique*

Les taux d'hémorragie signalés durant les essais cliniques portant sur la chirurgie orthopédique avec le fondaparinux sodique en solution injectable à raison de 2,5 mg sont fournis aux tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous.

**Tableau 1 Résumé des hémorragies, de la première injection au jour 11 - Pourcentage de patients**

Type de chirurgie		Hémorragies	Fondaparinux sodique 2,5 mg par jour (%)	Énoxaparine (%)
Fracture de la hanche		Hémorragies graves <sup>1</sup>	18/831 (2,2)	19/842 (2,3)
		Hémorragies bénignes <sup>2</sup>	34/831 (4,1)	18/842 (2,1)
Arthroplastie du genou		Hémorragies graves	11/517 (2,1 <sup>5</sup> )	1/517 (0,2)
		Hémorragies bénignes	14/517 (2,7)	19/517 (3,7)
Arthroplastie de la hanche	Étude 1 <sup>4</sup>	Hémorragies graves	20/1128 (1,8)	11/1129 (1,0)
		Hémorragies bénignes	17/1128 (1,5)	24/1129 (2,1)
	Étude 2 <sup>3</sup>	Hémorragies graves	47/1140 (4,1)	32/1133 (2,8)
		Hémorragies bénignes	44/1140 (3,9)	38/1133 (3,4)

<sup>1</sup> Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente 1) fatale, 2) de siège critique (p. ex., intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire, péricardique, intrarachidienne ou surrénalienne), 3) nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale ou 4) associée à un indice hémorragique  $\geq 2$ . L'indice hémorragique = chute de l'hémoglobine due à l'hémorragie (Hb avant - Hb après) + nombre d'unités transfusées. On n'a signalé aucune hémorragie fatale ou de siège critique dans le groupe fondaparinux sodique; on a signalé un cas d'hémorragie fatale et un cas d'hémorragie de siège critique dans le groupe énoxaparine.

<sup>2</sup> Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.

<sup>3</sup> Médicament témoin : énoxaparine, 40 mg une fois par jour.

<sup>4</sup> Médicament témoin : énoxaparine, 30 mg 2 fois par jour.

<sup>5</sup> Valeur *p* vs énoxaparine : 0,0081.

**Tableau 2 Hémorragies dans l'ensemble des études (Intervention pour fracture de la hanche et arthroplasties de la hanche ou du genou)**

	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour	Médicament témoin : énoxaparine sodique <sup>1</sup>
	n = 3616	n = 3956
Hémorragies graves <sup>2</sup>	96 (2,7 %)	75 (1,9 %)
Fatales	0 (0,0 %)	1 (< 0,1 %)
Non fatales, de siège critique	0 (0,0 %)	1 (< 0,1 %)
Nouvelles chirurgies pour hémorragie	12 (0,3 %)	10 (0,3 %)
Indice hémorragique $\geq 2$ <sup>3,5</sup>	84 (2,3 %)	63 (1,6 %)
Hémorragies bénignes <sup>4</sup>	109 (3,0 %)	116 (2,9 %)

<sup>1</sup> Posologie de l'énoxaparine sodique : 30 mg aux 12 heures ou 40 mg une fois par jour (voir Essais cliniques).

<sup>2</sup> Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente 1) fatale; 2) de siège critique (p. ex., intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire, péricardique, intrarachidienne ou surrénalienne); 3) nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale ou 4) associée à un indice hémorragique  $\geq 2$ .

<sup>3</sup> Indice hémorragique  $\geq 2$  : hémorragie patente associée uniquement à un indice hémorragique  $\geq 2$  [nombre d'unités de sang entier ou d'érythrocytes transfusées + chute du taux d'hémoglobine (Hb avant – Hb après) exprimée en g/dL].

<sup>4</sup> Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.

<sup>5</sup> Dans les 4 études de phase III, le nombre des cas traités par le fondaparinux sodique présentant un indice hémorragique  $\geq 2$  diminuait lorsque la première dose était administrée 6 heures au moins après la fin de l'intervention chirurgicale.

**Tableau 3 Nombre (pourcentage) de cas de réactions hémorragiques documentées à la suite d'une intervention pour fracture de la hanche**

	Période ouverte pré-randomisation (jour 1 à jour 7 $\pm$ 1 post-opération)	Période de prophylaxie prolongée, à répartition aléatoire et à double insu (jour 8 à jour 28 $\pm$ 2 post-opération)	
	Fondaparinux sodique n = 737	Fondaparinux sodique n = 327	Placebo n = 329
Toutes les hémorragies	37 (5,0 %)	13 (4,0 %)	4 (1,2 %)
Hémorragies bénignes seulement <sup>1</sup>	15 (2,0 %)	5 (1,5 %)	2 (0,6 %)
Toutes les hémorragies graves <sup>2</sup>	22 (3,0 %)	8 (2,4 %)	2 (0,6 %)
Hémorragies fatales	2 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hémorragies non fatales	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Autres hémorragies graves non fatales	19 (2,6 %)	8 (2,4 %)	2 (0,6 %)
Au foyer chirurgical, requérant une nouvelle opération	3 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Indice hémorragique $\geq 2$ uniquement <sup>3</sup>	16 (2,2 %)	6 (1,8 %)	0 (0,0 %)

<sup>1</sup> Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.

<sup>2</sup> Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente 1) fatale; 2) de siège critique (p. ex., intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire, péricardique, intrarachidienne ou surrénalienne); 3) nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale ou 4) associée à un indice hémorragique  $\geq 2$ .

<sup>3</sup> Documentées comme hémorragies graves avec un indice hémorragique  $\geq 2$  et/ou une baisse de l'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL et/ou un nombre d'unités transfusées  $\geq 2$ .

Les hémorragies graves après la première dose active de fondaparinux sodique diminuaient de 26 % si la première dose était administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale : le taux était de 2,6 % (n = 1337) si le traitement par le fondaparinux sodique était instauré moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale et de 1,9 % (n = 2230) s'il était instauré 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale.

**Gériatrie :** Lors d'études cliniques à répartition aléatoire, menées dans le cadre du programme de chirurgie orthopédique, plus de 2300 patients de 65 ans ou plus ont reçu 2,5 mg de fondaparinux sodique. Pendant les essais cliniques portant sur la période périopératoire d'une chirurgie orthopédique chez des patients recevant le fondaparinux sodique à raison de 2,5 mg, le risque d'hémorragie grave non fatale associé au traitement par le fondaparinux sodique augmentait avec l'âge, passant de 1,8 % (23/1253) chez les patients de moins de 65 ans, à 2,2 % (24/1111) chez les patients de 65 à 74 ans et à 2,7 % (33/1227) chez les patients de 75 ans ou plus. La fréquence des effets indésirables graves du fondaparinux sodique augmentait avec l'âge.

Chez les patients en prophylaxie prolongée après la première semaine de traitement, la fréquence d'hémorragie grave non fatale associée au fondaparinux sodique était de 1,9 % (1/52) chez les patients de moins de 65 ans, de 1,4 % (1/71), chez les patients de 65 à 74 ans, et de 2,9 % (6/204), chez les patients de 75 ans ou plus.

#### ***Prophylaxie de la TEV suivant la chirurgie abdominale***

Les taux d'hémorragie grave signalés durant un essai clinique portant sur la chirurgie abdominale avec le fondaparinux sodique à 2,5 mg figurent dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4** Épisodes d'hémorragie grave ou non grave<sup>1</sup> signalés dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée sur la chirurgie abdominale

	Étude 1	
	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour	Daltéparine sodique 5 000 UI s.c. une fois par jour
	n = 1433	n = 1425
Hémorragies graves <sup>1</sup>	49 (3,4 %)	34 (2,4 %)
Hémorragies fatales	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)
Hémorragies non fatales, de siège critique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Autres hémorragies graves non fatales		
Foyer chirurgical	38 (2,7 %)	26 (1,8 %)
Ailleurs qu'au foyer chirurgical	9 (0,6 %)	6 (0,4 %)
Hémorragies bénignes <sup>2</sup>	31 (2,2 %)	23 (1,6 %)

<sup>1</sup> Hémorragie grave : (1) hémorragie fatale, (2) hémorragie au foyer chirurgical nécessitant une intervention, (3) hémorragie de siège critique ailleurs qu'au foyer chirurgical (p. ex., intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire, péricardique, intrarachidienne ou surrénalienne), ou nécessitant une intervention et/ou associée à un index hémorragique  $\geq 2$  [nombre

d'unités de sang entier ou d'érythrocytes transfusées + [différence entre le taux d'hémoglobine (avant et après) exprimée en g/dL]).

<sup>2</sup> Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.

**Gériatrie :** Pendant l'essai clinique avec témoin actif (daltéparine sodique) portant sur la chirurgie abdominale, le risque d'hémorragie grave associé au traitement par le fondaparinux sodique augmentait avec l'âge, passant de 3,0 % (19/644) chez les patients de moins de 65 ans, à 3,2 % (16/507) chez les patients de 65 à 74 ans et à 5,0 % (14/282) chez les patients de 75 ans ou plus.

### **Traitement des TVP et EP**

Les taux d'hémorragie grave signalés durant les essais cliniques portant sur la TVP et l'EP avec le fondaparinux sodique en solution injectable sont fournis au tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 Hémorragies graves<sup>1,2</sup> signalées lors des études sur le traitement de la TVP et de l'EP**

Indications	Traitement par le fondaparinux sodique	Énoxaparine sodique <sup>1</sup> mg/kg s.c. aux 12 heures	Héparine IV ajustée selon le TCA
	n = 2294	n = 1101	n = 1092
Traitement de la TVP et de l'EP	28 (1,2 %)	13 (1,2 %)	12 (1,1 %)

<sup>1</sup> Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente – et/ou contribuant au décès – et/ou touchant un organe critique (p. ex., intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire, péricardique, intrarachidienne ou surrénalienne) – et/ou associée à une chute de l'hémoglobine = 2 g/dL – et/ou menant à une transfusion  $\geq$  2 unités de concentré de globules rouges ou sang total.

<sup>2</sup> Taux d'hémorragie relevés durant la période de traitement par le médicament à l'étude (environ 7 jours). Les patients ont également été traités par des antagonistes de la vitamine K instaurés dans les 72 heures suivant la première administration du médicament à l'étude.

**Gériatrie :** Plus de 1200 patients âgés de 65 ans ou plus ont reçu le fondaparinux sodique lors des essais cliniques portant sur le traitement de la TVP et de l'EP. Au cours de ces essais, le risque d'hémorragie grave non fatale associée au fondaparinux sodique augmentait avec l'âge : 0,6 % (7/1151) chez les patients de moins de 65 ans, 1,6 % (9/560) chez les 65 à 74 ans et 2,1 % (12/583) chez les 75 ans et plus. On recommande d'accorder une attention toute spéciale aux instructions posologiques et aux médicaments concomitants (en particulier les antiplaquettaires) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST**

Les taux d'hémorragie grave relevés durant les essais cliniques portant sur le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST par la Solution injectable de fondaparinux sodique à 2,5 mg sont fournis aux tableaux 6 et 7 ci-dessous.

**Tableau 6 Épisodes d'hémorragie observés pendant l'étude OASIS 5, essai contrôlé à répartition aléatoire sur le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST<sup>5</sup>**

	Jusqu'à 9 jours après l'apparition de l'angor instable ou de l'IM sans sus-décalage du segment ST	
	Fondaparinux sodique <sup>5</sup> n = 9979	Énoxaparine <sup>6</sup> n = 9969
Hémorragie grave signalée par les chercheurs <sup>1</sup>	205 (2,1 %)	410 (4,1 %)
Hémorragie fatale	7 (< 0,1 %)	22 (0,2 %)
Intracrânienne	7 (< 0,1 %)	7 (< 0,1 %)
Rétropéritonéale	9 (< 0,1 %)	36 (0,4 %)
Nécessitant une intervention chirurgicale	39 (0,4 %)	78 (0,8 %)
Chute de l'hémoglobine ≥ 3 g/dL	189 (1,9 %)	385 (3,9 %)
Transfusion sanguine ≥ 2 unités	156 (1,6 %)	280 (2,8 %)
Hémorragie très grave, selon les critères TIMI modifiés <sup>2</sup>	148 (1,5 %)	260 (2,6 %)
Hémorragie bénigne <sup>3</sup>	115 (1,2 %)	320 (3,2 %)
Hémorragie liée à l'ICP <sup>4</sup>	82 (0,8 %)	183 (1,8 %)
Hémorragie liée au pontage aortocoronarien <sup>4</sup>	86 (0,9 %)	72 (0,7 %)

1 Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente répondant à au moins un des critères suivants : hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne symptomatique, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intraoculaire donnant lieu à une perte de vision importante, hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale, une réduction de l'hémoglobine ≥ 3 g/dL ou une transfusion sanguine ≥ 2 unités.

2 Hémorragie très grave, selon les critères TIMI modifiés : hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne, tamponnade cardiaque ou hémorragie significative sur le plan clinique accompagnée d'une diminution de l'hémoglobine > 5 g/dL.

3 Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente qui n'était pas importante et qui a donné lieu à une interruption de la prise du médicament à l'étude pendant au moins 24 heures ou la transfusion d'une unité de sang.

4 Le nombre de patients subissant une ICP s'élevait à 3422 pour le fondaparinux sodique et à 3410 pour l'énoxaparine et le nombre de patients subissant un pontage aortocoronarien s'élevait à 956 pour le fondaparinux sodique et à 886 pour l'énoxaparine.

5 Les patients répartis au hasard dans le groupe fondaparinux sodique ont reçu 2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant un maximum de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.

6 Les patients répartis de façon aléatoire dans le groupe énoxaparine sodique ont reçu 1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée, deux fois par jour (une fois par jour si la clairance de la créatinine était dans la plage de 20 mL/min à 30 mL/min), pendant 2 à 8 jours, ou jusqu'à ce que leur état soit stable sur le plan clinique.

**Tableau 7 Fréquence des hémorragies documentées comme hémorragies graves au cours de l'étude OASIS 5 au jour 9 chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux sodique, selon le statut initial de la fonction rénale**

Covariable Critère ou point d'évaluation	Nombre d'événements / Nombre d'événements analysés		RC/RR <sup>1</sup> (IC à 95 %)	Valeur p pour l'interaction <sup>4</sup>
	Fondaparinux sodique <sup>2</sup>	Énoxaparine <sup>3</sup>		
<b>Durant le traitement</b>	183/9943 (1,8 %)	388/9928 (3,9 %)	0,46 (0,38, 0,55)	0,343
< 20 mL/min	1/40 (2,5 %)	5/43 (11,6 %)	0,19 (0,02, 1,75)	
≥ 20 - < 30 mL/min	4/240 (1,7 %)	19/239 (7,9 %)	0,20 (0,07, 0,59)	
≥ 30 - < 50 mL/min	47/1649 (2,9 %)	104/1715 (6,1 %)	0,45 (0,32, 0,65)	
≥ 50 - < 80 mL/min	93/4257 (2,2 %)	185/4188 (4,4 %)	0,48 (0,38, 0,62)	
≥ 80 mL/min	38/3757 (1,0 %)	75/3743 (2,0 %)	0,50 (0,34, 0,74)	

Clairance de la créatinine non documentée	0/36	1/41 (2,4 %)		
<b>Jour 9</b>	209/9979 (2,1 %)	405/9969 (4,1 %)	0,51 (0,43, 0,60)	0,248
< 20 mL/min	2/40 (5,0 %)	5/43 (11,6 %)	0,41 (0,08, 2,11)	
≥ 20 - < 30 mL/min	4/240 (1,7 %)	21/239 (8,8 %)	0,19 (0,06, 0,54)	
≥ 30 - < 50 mL/min	54/1649 (3,3 %)	107/1715 (6,2 %)	0,52 (0,37, 0,71)	
≥ 50 - < 80 mL/min	103/4257 (2,4 %)	193/4188 (4,6 %)	0,52 (0,41, 0,66)	
≥ 80 mL/min	46/3757 (1,2 %)	79/3743 (2,1 %)	0,58 (0,40, 0,83)	
Clairance de la créatinine non documentée	0/36	1/41 (2,4 %)		

Remarque : La clairance de la créatinine était considérée comme une variable continue aux fins de l'estimation du rapport entre le rapport des risques instantanés et le rapport de cotes (RC) et l'estimation de la valeur *p* des covariables.

- <sup>1</sup> Rapport de cotes (RC) selon l'analyse des hémorragies survenues pendant le traitement; rapport des risques instantanés pour l'analyse effectuée au jour 9.
- <sup>2</sup> Les patients répartis au hasard dans le groupe fondaparinux sodique ont reçu 2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour, pendant un maximum de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.
- <sup>3</sup> Les patients répartis au hasard dans le groupe énoxaparine sodique ont reçu 1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée deux fois par jour (une fois par jour si la clairance de la créatinine était dans la plage de 20 mL/min à 30 mL/min), pendant 2 à 8 jours, ou jusqu'à ce que leur état soit stable sur le plan clinique.
- <sup>4</sup> Traitement selon l'interaction des covariables (test d'homogénéité de l'effet thérapeutique).

Dans une étude réalisée auprès de 3235 patients à haut risque de présenter un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST devant subir une angiographie et traités en mode ouvert par le fondaparinux (FUTURA/OASIS 8), les 2026 patients chez lesquels une ICP était indiquée ont été répartis aléatoirement pour recevoir à double insu l'un des deux schémas d'héparine non fractionnée en traitement d'appoint. Tous les patients inscrits à l'étude ont reçu du fondaparinux à raison de 2,5 mg par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant au plus 8 jours, où jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les patients répartis au hasard ont reçu soit la dose « faible » d'héparine non fractionnée (50 U/kg sans égard à l'administration prévue d'un anti-GPIIb/IIIa et sans ajustement pour le temps de coagulation activée [TCA]) soit la dose « standard » (85 U/kg, selon le TCA, en l'absence d'anti-GPIIb/IIIa; ou 60 U/kg, selon le TCA, si l'administration d'un anti-GPIIb/IIIa était prévue), immédiatement avant le début de l'ICP.

Le critère d'évaluation principal associait les hémorragies documentées comme graves ou bénignes et les complications majeures au site d'accès vasculaire non documentées péri-ICP (dans la période commençant à la répartition aléatoire et se terminant 48 heures après l'ICP). Fait à noter, l'étude FUTURA/OASIS 8 ne possédait pas la puissance nécessaire pour écarter de façon concluante toute différence significative sur le plan statistique entre les deux groupes recevant l'héparine non fractionnée.

**Tableau 8 Fréquence des hémorragies graves et bénignes ou des complications majeures au site d'accès vasculaire péri-ICP chez les patients de l'étude FUTURA/OASIS 8 à haut risque de présenter un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST recevant le fondaparinux sodique avec une dose « faible » ou « standard »<sup>5</sup> d'héparine non fractionnée en traitement d'appoint pendant l'ICP**

Critères, n (%)	Fréquence		Rapport de cotes <sup>1</sup> (IC à 95 %)	Valeur p
	Héparine non fractionnée dose faible n = 1024	Héparine non fractionnée dose standard n = 1002		
<u>Primaire</u> Hémorragies graves <sup>2</sup> ou bénignes <sup>3</sup> , ou complications majeures au site d'accès vasculaire <sup>4</sup> péri-ICP	48 (4,7 %)	58 (5,8 %)	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
<u>Secondaire</u> Hémorragies graves péri-ICP	14 (1,4 %)	12 (1,2 %)	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Hémorragies bénignes péri-ICP	7 (0,7 %)	17 (1,7 %)	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Complications majeures au site d'accès vasculaire	33 (3,2 %)	43 (4,3 %)	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Hémorragie grave péri-ICP, ou décès, IM ou RVC jusqu'au jour 30	59 (5,8 %)	39 (3,9 %)	1,51 (1,00, 2,28)	0,051
Décès, IM ou RVC jusqu'au jour 30	46 (4,5 %)	29 (2,9 %)	1,58 (0,98, 2,53)	0,059
Décès jusqu'au jour 30	8 (0,8 %)	6 (0,6 %)	1,31 (0,45, 3,78)	0,621
IM jusqu'au jour 30	31 (3,0 %)	25 (2,5 %)	1,22 (0,72, 2,08)	0,466
RVC jusqu'au jour 30	9 (0,9 %)	3 (0,3 %)	2,95 (0,80, 10,93)	0,105

RVC = revascularisation du vaisseau cible; IM = infarctus du myocarde

<sup>1</sup> Rapport de cotes : dose faible/dose standard

<sup>2</sup> Hémorragie grave = hémorragie cliniquement patente accompagnée d'au moins un des critères suivants : hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne symptomatique, hémorragie rétroptéronéale, hémorragie intraoculaire donnant lieu à une perte de vision importante, hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale, une réduction de l'hémoglobine > 3,0 g/dL ou une transfusion sanguine ≥ 2 unités. Par péri-ICP, on entend la période commençant à la répartition aléatoire et se terminant 48 heures après l'ICP.

<sup>3</sup> Hémorragie bénigne = hémorragie cliniquement patente qui n'était pas importante et qui a donné lieu à une interruption de la prise du médicament à l'étude pendant au moins 24 heures ou à la transfusion d'une unité de sang.

<sup>4</sup> Complications majeures au site d'accès vasculaire = large hématome, pseudoanévrisme nécessitant un traitement, fistule artériovéineuse, ou autres interventions vasculaires liées au site d'accès.

<sup>5</sup> Pour obtenir une description d'une dose faible ou d'une dose standard, se référer au texte des deux paragraphes précédant ce tableau.

### Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP

Des essais cliniques ont révélé un risque accru de thrombose liée à la sonde-guide chez les patients traités uniquement par le fondaparinux sodique aux fins d'anticoagulation durant l'ICP par rapport au groupe témoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**). La fréquence de la thrombose liée à la sonde-guide chez les patients de l'étude OASIS 5 présentant de l'angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST subissant une ICP était de 0,9 % (29/3173) pour le fondaparinux sodique, par rapport à 0,3 % (6/1883) pour l'énoxaparine seule, et 0,2 % (2/1286) pour l'énoxaparine coadministrée avec une héparine non fractionnée. Au cours de l'étude OASIS 5, les patients répartis au hasard dans le groupe fondaparinux sodique ont reçu le fondaparinux sodique comme seul traitement d'appoint durant l'ICP, tandis que les sujets répartis dans le groupe énoxaparine ont reçu l'énoxaparine, avec ou sans héparine non fractionnée, durant l'ICP, selon le délai écoulé depuis la dernière injection sous-cutanée d'énoxaparine.

Chez les patients à haut risque de présenter un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux sodique qui ont été répartis au hasard de

façon à recevoir une dose faible ou une dose standard d'héparine non fractionnée durant l'ICP non primaire (voir la description de l'étude FUTURA/OASIS 8 ci-dessus), la fréquence de thrombose liée à la sonde-guide documentée était de 0,5 % (5/1024) et de 0,1 % (1/1002), respectivement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Cardiovasculaire). En outre, chez les patients n'ayant pas été répartis au hasard, 4 (0,3 %) cas confirmés de thrombus dans le cathéter sont survenus pendant l'angiographie diagnostique. Parmi les 3235 patients inscrits à l'étude, 13 (0,40 %) au total ont présenté un thrombus dans la gaine artérielle, 7 durant l'angiographie et 6 durant l'ICP.

**La Solution injectable de fondaparinux sodique ne doit pas être administrée comme le seul anticoagulant durant l'ICP à cause du risque accru de thrombose liée à la sonde-guide. Un traitement antithrombotique efficace, par exemple une héparine non fractionnée, doit être administré comme traitement d'appoint à l'ICP, selon la pratique standard (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).**

**Gériatrie** : Dans le cadre des études OASIS 5 et FUTURA/OASIS 8, près de 8 000 patients de 65 ans et plus présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ont reçu un traitement par le fondaparinux sodique. Dans l'étude OASIS 5, le taux d'hémorragie grave au jour 9 a été de 1,3 % (50/3885) chez les patients de moins de 65 ans, de 2,4 % (89/3644) chez les 65 à 74 ans et de 2,9 % (71/2450) chez les 75 ans et plus.

#### **Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST**

Les taux d'hémorragie grave relevés durant les essais cliniques portant sur le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST par le fondaparinux sodique en solution injectable à raison de 2,5 mg, sont fournis au tableau 9 ci-dessous.

**Tableau 9** Épisodes d'hémorragie<sup>1,2</sup> observés au cours de l'étude OASIS 6, essai contrôlé à répartition aléatoire portant sur l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST<sup>3</sup>

	Jusqu'à 9 jours après l'apparition de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (nombre de sujets (%))					
	Population globale		Strate 1		Strate 2	
Réactions hémorragiques signalées par les chercheurs	Fondaparinux sodique <sup>3</sup> n = 5954	Médicament témoin (HNF/placebo) n = 5947	Fondaparinux sodique <sup>3</sup> n = 2808	Placebo n = 2818	Fondaparinux sodique <sup>3</sup> n = 3146	HNF n = 3129
Hémorragie grave selon les critères TIMI modifiés <sup>1</sup>	78 (1,3%)	94 (1,6 %)	34 (1,2 %)	48 (1,7 %)	44 (1,4 %)	46 (1,5%)
Hémorragie fatale	35 (0,6%)	48 (0,8 %)	19 (0,7 %)	32 (1,1 %)	16 (0,5 %)	16 (0,5 %)
Intracrânienne	12 (0,2%)	12 (0,2 %)	6 (0,2 %)	7 (0,2 %)	6 (0,2 %)	5 (0,2 %)
Tamponnade cardiaque	26 (0,4%)	47 (0,8 %)	15 (0,5 %)	30 (1,1 %)	11 (0,3 %)	17 (0,5 %)
Chute de l'hémoglobine $\geq$ 5 g/dL	37 (0,6%)	34 (0,6 %)	12 (0,4 %)	10 (0,4 %)	25 (0,8 %)	24 (0,8 %)
Selon la stratégie de reperfusion						
Aucune reperfusion	13/1415 (0,9 %)	20/1367 (1,5 %)	3/620 (0,5 %)	5/599 (0,8 %)	10/795 (1,3 %)	15/768 (2,0 %)
Traitement thrombolytique	34/2676 (1,3 %)	55/2711 (2,0 %)	25/2182 (1,1 %)	41/2214 (1,9 %)	9/494 (1,8 %)	14/497 (2,8 %)

ICP primaire	17/1863 (0,9 %)	8/1869 (0,4 %)	0/6	0/5	17/1857 (0,9 %)	8/1864 (0,4 %)
Hémorragie grave <sup>2</sup>	104 (1,7 %)	131 (2,2 %)	40 (1,4 %)	61 (2,2 %)	64 (2,0 %)	70 (2,2 %)
Hémorragie bénigne	37 (0,6 %)	23 (0,4 %)	19 (0,7 %)	6 (0,2 %)	18 (0,6 %)	17 (0,5 %)
Hémorragie liée à l'ICP	45 (0,8 %)	47 (0,8 %)	7 (0,2 %)	3 (0,1 %)	38 (1,2 %)	44 (1,4 %)
Hémorragie liée au pontage aortocoronarien	3 (< 0,1 %)	6 (0,1 %)	1 (< 0,1 %)	3 (0,1 %)	2 (< 0,1 %)	3 (< 0,1 %)

- Hémorragie grave selon les critères TIMI modifiés : hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne, tamponnade cardiaque ou hémorragie d'importance clinique s'accompagnant d'une chute de l'hémoglobine supérieure à >5 g/dL.
- Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente accompagnée d'au moins un des critères suivants : hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne symptomatique, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intraoculaire donnant lieu à une perte de vision importante, hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale, une réduction de l'hémoglobine > 3,0 g/dL ou une transfusion sanguine ≥ 2 unités.
- Les patients répartis de façon aléatoire dans le groupe fondaparinux sodique ont reçu une dose de 2,5 mg en bolus IV, suivie d'une dose de 2,5 mg par injection sous-cutanée, chaque jour pendant un maximum de 8 jours ou jusqu'à l'obtention de du congé.

Chez les patients ayant subi une ICP non primaire dans les 6 heures après la dernière dose de fondaparinux, la dose médiane d'HNF administrée était de 5000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de 4,1 % (2/49). Chez les patients ayant subi une ICP non primaire dans les 6 à 24 heures après la dernière dose de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de 2 % (2/98).

Les effets comparatifs du fondaparinux sodique par rapport à ceux du médicament témoin, sur la fréquence des hémorragies graves ou de toute hémorragie survenue jusqu'au jour 9, selon l'administration de clopidogrel, concordaient avec les effets observés dans la population globale de l'étude.

### **Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP**

Des essais cliniques ont montré que le risque de thrombose liée à la sonde-guide est accru chez les patients traités uniquement par le fondaparinux sodique à des fins d'anticoagulation durant une intervention coronaire percutanée (ICP), par rapport au médicament témoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**). La fréquence de la thrombose liée à la sonde-guide chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST subissant une ICP primaire était de 1,18 % (22/1 862) pour le fondaparinux sodique, lorsque utilisé comme seul traitement d'appoint, par rapport à 0 % pour l'héparine non fractionnée (0/1853). Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux sodique, subissant une ICP non primaire (234 patients, 238 interventions) et qui ont reçu une héparine non fractionnée en appoint durant l'intervention, on n'a répertorié aucun cas de thrombose liée à la sonde-guide.

**Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST soumis à une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire à des fins de reperfusion, l'emploi de Solution injectable de fondaparinux sodique avant et durant l'ICP n'est pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

**Gériatrie** : Dans le cadre de l'étude OASIS 6, plus de 2300 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, âgés de 65 ans ou plus, ont été traités par le fondaparinux sodique. Dans les essais cliniques portant sur l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez des patients recevant le fondaparinux sodique, le risque

d'hémorragie grave était de 0,6 % (22/3565) chez les patients < 65 ans, de 1,5 % (23/1518) chez les patients de 65 à 74 ans, et de 2,2 % (19/871) chez les patients de 75 ans ou plus.

### Effets indésirables non hémorragiques

D'autres effets indésirables survenus durant le traitement par le fondaparinux sodique ou l'énoxaparine sodique dans le cadre des essais cliniques menés auprès de patients subissant une chirurgie pour traiter une fracture de la hanche, une arthroplastie de la hanche ou du genou, et qui ont été relevés à une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement, sont fournis aux tableaux 10 et 11 ci-dessous.

Les autres effets indésirables survenus durant le traitement par le fondaparinux sodique ou la daltéparine sodique dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de patients subissant une chirurgie abdominale et qui ont été relevés à une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

**Tableau 10 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par le fondaparinux sodique ou par l'énoxaparine sodique, indépendamment de toute relation avec le médicament à l'étude, pour l'ensemble des études interventions chirurgicales pour fracture de la hanche et arthroplasties de la hanche ou du genou)**

Effets indésirables	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour n = 3616	Médicament témoin : héparine de faible poids moléculaire ou énoxaparine sodique <sup>1</sup> n = 3956
Anémie	19,6 %	16,9 %
Fièvre	13,6 %	15,4 %
Nausées	11,3 %	12,2 %
Œdème	8,7 %	8,8 %
Constipation	8,5 %	10,5 %
Éruption cutanée	7,5 %	8,3 %
Vomissements	5,9 %	6,0 %
Insomnie	5,0 %	5,4 %
Écoulement accru de la plaie	4,5 %	4,7 %
Hypokaliémie	4,2 %	4,1 %
Infection des voies urinaires	3,8 %	3,4 %
Étourdissements	3,6 %	4,2 %
Purpura	3,5 %	3,5 %
Hypotension	3,5 %	3,2 %
Confusion	3,1 %	3,3 %
Éruption bulleuse	3,1 %	2,6 %
Rétention urinaire	2,9 %	3,0 %

Hématome	2,8 %	2,8 %
Diarrhée	2,5 %	2,6 %
Dyspepsie	2,4 %	2,6 %
Hémorragie postopératoire	2,4 %	1,7 %
Céphalées	2,0 %	2,5 %
Douleur	1,7 %	2,6 %

<sup>1</sup> Posologie de l'énoxaparine sodique : 30 mg toutes les 12 heures ou 40 mg une fois par jour.

**Tableau 11 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par le fondaparinux sodique ou par le placebo, indépendamment de toute relation avec le médicament à l'étude, durant la période ouverte pré-randomisation et la période de prophylaxie prolongée après intervention chirurgicale pour fracture de la hanche**

Effets indésirables	Période ouverte pré-randomisation (jour 1 à jour 7 ± 1 post-opération)	Période de prophylaxie prolongée à répartition aléatoire et à double insu (jour 8 à jour 28 ± 2 post-opération)	
	Fondaparinux sodique n = 737	Fondaparinux sodique n = 327	Placebo s.c. n = 329
Constipation	7,1 %	1,8 %	2,1 %
Anémie	5,8 %	1,5 %	1,2 %
Nausées	4,6 %	0,3 %	1,2 %
Confusion	4,1 %	1,2 %	0,3 %
Fièvre	4,1 %	0,3 %	1,2 %
Infection urinaire	3,1 %	4,0 %	4,0 %
Vomissements	2,7 %	0,6 %	1,2 %
Hémorragie postopératoire	2,4 %	0,6 %	0,6 %
Hématome	1,2 %	2,1 %	0,3 %
Réaction au foyer chirurgical	0,7 %	1,5 %	2,4 %
Diarrhée	0,5 %	1,8 %	2,4 %

**Tableau 12 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients subissant une chirurgie abdominale et traités par le fondaparinux sodique ou par la daltéparine sodique, indépendamment de toute relation avec le médicament à l'étude**

Effets indésirables	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour n = 1433	Daltéparine sodique 5000 UI s.c. une fois par jour n = 1425
Infection postopératoire de la plaie	4,9 %	4,8 %

Hémorragie postopératoire	4,3 %	2,9 %
Fièvre	3,7 %	3,8 %
Réaction au foyer chirurgical	3,2 %	2,8 %
Anémie	2,4 %	1,8 %
Hypertension	2,4 %	2,9 %
Pneumonie	2,3 %	1,6 %
Vomissements	2,2 %	1,8 %

D'autres effets indésirables survenus durant le traitement par le fondaparinux sodique, l'énoxaparine sodique ou l'héparine dans le cadre des essais cliniques menée dans le traitement de la TVP ou de l'EP et qui ont été relevés à un taux d'au moins 2 % dans tout groupe de traitement sont fournis au tableau 13 ci-dessous.

**Tableau 13 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par le fondaparinux sodique, l'énoxaparine sodique ou l'héparine, indépendamment de toute relation avec le médicament à l'étude dans le cadre des études portant sur le traitement du trouble thromboembolique veineux (TEV)**

Effets indésirables	Traitement par le fondaparinux sodique	Énoxaparine sodique 1 mg/kg s.c. aux 12 heures	Héparine IV ajustée selon le TCA
	n = 2294	n = 1101	n = 1092
Constipation	106 (4,6 %)	32 (2,9 %)	93 (8,5 %)
Céphalée	104 (4,5 %)	37 (3,4 %)	65 (6,0 %)
Insomnie	86 (3,7 %)	19 (1,7 %)	75 (6,9 %)
Fièvre	81 (3,5 %)	32 (2,9 %)	47 (4,3 %)
Nausées	76 (3,3 %)	29 (2,6 %)	53 (4,9 %)
Infection urinaire	53 (2,3 %)	20 (1,8 %)	24 (2,2 %)
Toux	48 (2,1 %)	7 (0,6 %)	26 (2,4 %)
Diarrhée	43 (1,9 %)	22 (2,0 %)	27 (2,5 %)
Douleur abdominale	33 (1,4 %)	14 (1,3 %)	28 (2,6 %)
Douleur thoracique	33 (1,4 %)	8 (0,7 %)	26 (2,4 %)
Douleur aux jambes	31 (1,4 %)	10 (0,9 %)	22 (2,0 %)
Douleur au dos	30 (1,3 %)	11 (1,0 %)	34 (3,1 %)
Épistaxis	30 (1,3 %)	12 (1,1 %)	41 (3,8 %)
Baisse de la prothrombine	30 (1,3 %)	3 (0,3 %)	34 (3,1 %)
Anémie	28 (1,2 %)	3 (0,3 %)	23 (2,1 %)
Vomissements	26 (1,1 %)	14 (1,3 %)	27 (2,5 %)

Hypokaliémie	25 (1,1 %)	2 (0,2 %)	23 (2,1 %)
Contusion	24 (1,0 %)	24 (2,2 %)	14 (1,3 %)
Anxiété	18 (0,8 %)	8 (0,7 %)	22 (2,0 %)
Fonction hépatique anormale	10 (0,4 %)	14 (1,3 %)	24 (2,2 %)
Élévation des enzymes hépatiques	7 (0,3 %)	52 (4,7 %)	30 (2,7 %)
Élévation de l'ALT	7 (0,3 %)	47 (4,3 %)	8 (0,7 %)
Élévation de l'AST	4 (0,2 %)	31 (2,8 %)	3 (0,3 %)

TCA : temps de céphaline activé

D'autres effets indésirables observés pendant le traitement par le fondaparinux sodique, l'énoxaparine, l'héparine non fractionnée ou le placebo dans des études cliniques réalisées chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu et survenus à une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement sont décrits au tableau 14 ci-dessous.

**Tableau 14 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par le fondaparinux sodique ou l'agent de référence<sup>1</sup>, indépendamment de toute relation avec le médicament à l'étude dans le cadre des études portant sur le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (OASIS 5) et de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (OASIS 6)**

	Nombre (%) de sujets							
	OASIS 5		OASIS 6					
	Fondaparinux sodique n = 9979	Énoxaparine n = 9969	Ensemble		Strate 1		Strate 2	
Fondaparinux sodique n = 5954			Témoin <sup>1</sup> n = 5947	Fondaparinux sodique n = 2808	Placebo n = 2818	Fondaparinux sodique n = 3146	HNF n = 3129	
<b>Tout EI<sup>2</sup></b>	2426 (24)	2785 (28)	1933 (32)	1959 (33)	922 (33)	954 (34)	1011 (32)	1005 (32)
Céphalée	227 (2)	226 (2)	105 (2)	118 (2)	60 (2)	63 (2)	45 (1)	55 (2)
Fibrillation auriculaire	103 (1)	124 (1)	164 (3)	126 (2)	69 (2)	57 (2)	95 (3)	69 (2)
Pyrexie	96 (< 1)	110 (1)	189 (3)	200 (3)	119 (4)	125 (4)	70 (2)	75 (2)
Douleur thoracique	148 (1)	147 (1)	108 (2)	79 (1)	50 (2)	42 (1)	58 (2)	37 (1)
Vomissements	50 (< 1)	62 (< 1)	74 (1)	74 (1)	47 (2)	42 (1)	27 (1)	32 (1)
Tachycardie ventriculaire	35 (< 1)	28 (< 1)	76 (1)	81 (1)	26 (< 1)	29 (1)	50 (2)	52 (2)

1 L'étude OASIS 5 portait sur l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, et l'étude OASIS 6, sur l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Dans l'étude OASIS 5, le médicament témoin était l'énoxaparine, et dans l'étude OASIS 6, l'agent de référence était le placebo ou l'héparine non fractionnée.

2 Comprend tous résultats d'efficacité (sauf l'accident vasculaire cérébral hémorragique), arrêt cardiaque non fatal et insuffisance cardiaque signalés comme EI par le chercheur en contravention du protocole

Les autres effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients de l'étude FUTURA/OASIS 8) à haut risque de présenter un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et traités par le fondaparinux sodique et une dose « faible » ou une dose « standard » d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse en traitement d'appoint durant une ICP non primaire, comprenaient les suivants : céphalées, pyrexie, écoulement post-chirurgical, hypotension, toux et étourdissements. Aucun effet

indésirable pris individuellement n'est survenu chez plus de 3 % des patients. Chez les patients de la même étude chez lesquels l'ICP n'était pas indiquée et qui ont été traités par le fondaparinux sodique, les autres effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % étaient les suivants : céphalées (1,5 %), gastrite (1,2 %), infections urinaires (1,2 %), asthénie (1,1 %) et pyrexie (1,1 %).

**Thrombopénie :** voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Thrombopénie.**

### **Épreuves de la fonction hépatique**

#### ***Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique***

On a observé des hausses passagères des transaminases hépatiques (AST et ALT) pouvant dépasser 3 fois la limite supérieure de la normale avec l'emploi du fondaparinux sodique en prophylaxie périopératoire, comme avec d'autres antithrombotiques, notamment les héparines de faible poids moléculaire. Ces hausses passagères sont entièrement réversibles et ne s'accompagnent que rarement d'une augmentation de la bilirubine. Durant l'étude clinique prolongée de prophylaxie, ces hausses passagères ont été observées avec les fréquences suivantes : ALT : - 4 /272 (1,5 %); AST : - 2 /268 (0,7 %) dans le groupe fondaparinux sodique contre 2 /274 (0,7 %) et 1/ 271 (0,4 %) respectivement dans le groupe placebo. Toutefois, elles étaient réversibles et on n'a noté aucune différence notable dans la variation des enzymes hépatiques entre les deux groupes de traitement depuis la période initiale post-randomisation jusqu'à la dernière valeur mesurée en traitement à double insu.

#### ***Traitement des TVP et EP***

Dans le cadre des essais cliniques portant sur le traitement des TVP et EP, des hausses asymptomatiques des transaminases hépatiques (AST et ALT) pouvant dépasser de 3 fois la limite supérieure de la normale ont été signalées chez 0,7 % et 1,3 % des patients respectivement, durant l'administration du fondaparinux sodique en solution injectable.

En comparaison, ces hausses ont été signalées chez 4,8 % et 12,3 % des patients respectivement dans l'essai sur le traitement de la TVP avec l'énoxaparine sodique à raison de 1 mg/kg toutes les 12 heures et chez 2,9 % et 8,7 % des patients, respectivement, dans l'essai sur le traitement de l'EP avec une héparine (ajustée selon le temps de céphaline activé).

#### **Réactions allergiques**

Des éruptions cutanées et des réactions allergiques ont été observées avec l'emploi du fondaparinux sodique, mais elles sont peu fréquentes. Comme c'est le cas avec toute injection sous-cutanée, il peut se produire une légère irritation locale (saignement au point d'injection, éruption cutanée et prurit) après une injection sous-cutanée de Solution injectable de fondaparinux sodique. On a fait état de très rares cas d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques (< 0,01 %).

#### **Autres effets indésirables**

Parmi les autres effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement par le fondaparinux sodique (et à une fréquence inférieure à 1,0 %) lors des essais cliniques menés chez des patients

ayant subi une chirurgie pour une fracture de la hanche, un remplacement de la hanche, un remplacement du genou ou une chirurgie abdominale citons les suivants : thrombopénie, thrombocyémie, anomalie plaquettaire et troubles de la coagulation. Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence inférieure à 0,1 % chez les participants à des essais cliniques ont été la somnolence, les vertiges, la dyspnée, la fatigue, les bouffées vasomotrices et la syncope.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'approbation du fondaparinux sodique.

De rares cas de temps de céphaline activé allongé ont été rapportés de manière spontanée à la dose de 2,5 mg. Un lien causal n'a pas été établi entre le traitement par le fondaparinux et la survenue d'un temps de céphaline activé allongé.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Lors des études menées avec le fondaparinux sodique, l'administration concomitante d'anticoagulants oraux (warfarine), d'antiplaquettaires (acide acétylsalicylique), d'AINS (piroxicam) et de digoxine n'avait d'effet, ni sur la pharmacocinétique, ni sur la pharmacodynamie du fondaparinux sodique. En outre, le fondaparinux sodique n'affectait ni la pharmacodynamie de la warfarine, de l'acide acétylsalicylique, du piroxicam ou de la digoxine, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état stationnaire.

Avant d'instaurer un traitement par le fondaparinux sodique, il convient d'arrêter l'administration de tout agent susceptible d'accroître le risque d'hémorragie à moins que cet agent ne soit essentiel pour la prise en charge de l'état sous-jacent, comme les antagonistes de la vitamine K pour le traitement de la TEV. Si l'administration concomitante d'un tel agent est indispensable, il peut s'avérer approprié de surveiller étroitement le patient.

Le fondaparinux n'inhibe aucune des isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Il est donc improbable que le fondaparinux sodique donne lieu à des interactions avec des médicaments métabolisés *in vivo* par ces isoenzymes.

Le fondaparinux sodique ne se lie pas notablement aux protéines plasmatiques autres que l'ATIII. On ne s'attend donc guère à ce que des interactions médicamenteuses dues au déplacement protéinique puissent survenir.

### **Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Des interactions avec des produits à base d'herbe médicinale n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance, essais de laboratoire et épreuves de coagulation.**

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique**

La dose recommandée de Solution injectable de fondaparinux sodique) est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée après l'opération.

Une fois l'hémostase établie, on doit attendre au moins 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale avant d'administrer la dose initiale. Lors des études cliniques, 99 % des patients ont reçu la dose initiale de fondaparinux sodique dans les 18 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. **L'administration de fondaparinux sodique moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale s'accompagnait d'un risque accru d'hémorragie grave.** Le moment déterminé de l'administration de la première dose de Solution injectable de fondaparinux sodique suivant la chirurgie doit être strictement respecté (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie, et Considérations périopératoires; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

La durée usuelle d'un traitement prophylactique par la Solution injectable de fondaparinux sodique est de  $7 \pm 2$  jours. Le traitement devrait continuer aussi longtemps que le risque de thromboembolie veineuse persiste. Lorsqu'une prophylaxie prolongée est indiquée, on recommande un maximum de 24 jours d'administration de la Solution injectable de fondaparinux sodique de plus aux patients hospitalisés ou en externe. Lors des études cliniques de prophylaxie prolongée, une durée totale de 32 jours (prophylaxie périopératoire et prophylaxie prolongée) a été tolérée.

#### **Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie abdominale**

La dose recommandée de Solution injectable de fondaparinux sodique est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée après l'opération, une fois l'hémostase établie.

La dose initiale doit être administrée de 6 à 8 heures après l'intervention chirurgicale.

**L'administration de la Solution injectable de fondaparinux sodique moins de 6 heures après la chirurgie abdominale s'est accompagnée d'un risque accru d'hémorragie grave.** Il convient de respecter scrupuleusement le moment opportun pour administrer la première dose de fondaparinux sodique suivant la chirurgie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie et considérations périopératoires; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

La durée usuelle du traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique est de 5 à 9 jours, mais peut atteindre 10 jours.

#### **Traitement des TVP et EP**

La dose recommandée de Solution injectable de fondaparinux sodique est de 5 mg (poids corporel inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids corporel entre 50 et 100 kg) ou 10 mg (poids corporel supérieur à 100 kg), administrée par injection sous-cutanée une fois par jour.

L'administration concomitante d'un traitement anticoagulant oral doit être instaurée le plus tôt possible, généralement dans les 72 heures. Le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique doit se poursuivre pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce qu'un effet anticoagulant oral thérapeutique soit établi (RIN 2,0 à 3,0).

La durée moyenne du traitement est de 7 jours. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, l'administration de la Solution injectable de fondaparinux sodique pendant une durée atteignant 26 jours à un petit nombre de patients a été bien tolérée.

### **Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST**

La dose recommandée de Solution injectable de fondaparinux sodique est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Le traitement doit être instauré dès que possible suivant le diagnostic et se poursuivre jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé de l'hôpital.

Si un patient doit subir une intervention coronaire percutanée (ICP) pendant le traitement par le fondaparinux sodique, on doit administrer un antithrombotique efficace, par exemple une héparine non fractionnée (HNF), comme traitement d'appoint durant l'ICP, selon la pratique standard, et on doit évaluer le risque d'hémorragie, en tenant compte notamment de l'intervalle depuis la dernière dose de Solution injectable de fondaparinux sodique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP, et Hémorragie**).

Le moment d'administrer la dose sous-cutanée suivante de Solution injectable de fondaparinux sodique après le retrait du protecteur doit être fondé sur le jugement clinique. Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, le traitement par le fondaparinux sodique n'a pas été repris avant deux heures suivant le retrait de la gaine.

Chez les patients qui subiront un pontage aortocoronarien, autant que possible, on ne doit pas administrer la Solution injectable de fondaparinux sodique durant les 24 heures précédant la chirurgie, mais on peut reprendre le traitement 48 heures suivant la chirurgie.

### **Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST**

La dose recommandée de Solution injectable de fondaparinux sodique est de 2,5 mg une fois par jour. La première dose de Solution injectable de fondaparinux sodique est administrée par voie intraveineuse et les doses subséquentes sont administrées par voie sous-cutanée. Le traitement doit être instauré dès que possible suivant le diagnostic et se poursuivre jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé de l'hôpital.

La Solution injectable de fondaparinux sodique ne doit pas être administrée lorsqu'une ICP primaire est la stratégie de reperfusion planifiée (voir **INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de thrombose liée à la sonde-guide**). La Solution injectable de fondaparinux sodique est indiquée dans le traitement des patients qui reçoivent des thrombolytiques ou non soumis initialement à une intervention de reperfusion.

Si un patient doit subir une intervention coronaire percutanée (ICP) pendant le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique, on doit administrer un antithrombotique efficace, par exemple une héparine non fractionnée (HNF), comme traitement d'appoint durant l'ICP, selon la pratique standard, et on doit évaluer le risque d'hémorragie, en tenant compte notamment de l'intervalle depuis la dernière dose de fondaparinux sodique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP, et Hémorragie**).

Peu de données sont disponibles sur l'emploi de l'HNF durant une ICP non primaire chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Chez les patients présentant un IM avec sus-décalage du segment ST ayant subi une ICP non primaire dans le cadre de l'étude OASIS 6 moins de 6 heures après la dernière dose de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 5000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de 4,1 % (2/49). Chez les patients ayant subi une ICP non primaire dans les 6 à 24 heures après la dernière dose de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de 2 % (2/98).

Le moment d'administrer la dose sous-cutanée suivante de fondaparinux après le retrait du protecteur doit être fondé sur le jugement clinique. Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, le traitement par le fondaparinux n'a pas été repris avant trois heures suivant le retrait de la gaine.

Chez les patients qui subiront un pontage aortocoronarien, autant que possible, on ne doit pas administrer le fondaparinux durant les 24 heures précédant la chirurgie mais on peut reprendre le traitement 48 heures suivant la chirurgie.

### **Considérations posologiques générales**

#### **Utilisation chez les insuffisants rénaux**

Le risque d'hémorragie augmente à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave. La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être administrée avec prudence en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 mL/min) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). En cas d'insuffisance rénale grave, la Solution injectable de fondaparinux sodique ne doit pas être administrée, ou si le médecin juge que le bienfait l'emporte sur le risque, la Solution injectable de fondaparinux sodique ne devrait être administrée qu'avec prudence.

On doit procéder périodiquement à une évaluation de la fonction rénale chez les patients traités par la Solution injectable de fondaparinux sodique. Dans le cas de l'emploi prophylactique suivant une chirurgie orthopédique, si, durant le traitement, apparaît une insuffisance rénale

grave ou une instabilité de la fonction rénale, on doit arrêter immédiatement le traitement. Après l'arrêt du traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique, les effets anticoagulants du médicament peuvent persister pendant 2 à 4 jours (l'équivalent à 3 à 5 demi-vies, au moins) chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Les effets anticoagulants de la Solution injectable de fondaparinux sodique peuvent persister encore plus longtemps en cas d'insuffisance rénale.

### **Utilisation chez les insuffisants hépatiques**

Il n'est pas recommandé d'adapter la posologie chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, d'après les données sur la pharmacocinétique d'une dose unique. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour les patients ayant une atteinte hépatique grave. Les patients accusant une atteinte hépatique peuvent être particulièrement vulnérables aux saignements durant le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique. Il convient donc de les observer de près à la recherche de signes et de symptômes de saignement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Utilisation chez les patients âgés**

Utiliser la Solution injectable de fondaparinux sodique avec prudence chez les patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie, et EFFETS INDÉSIRABLES, Gériatrie**).

### **Utilisation chez les patients de faible poids corporel**

Il convient d'utiliser la Solution injectable de fondaparinux sodique avec prudence chez les patients ayant un poids corporel < 50 kg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Faible poids corporel**).

### **Administration**

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être utilisée sous la supervision d'un médecin. Les patients peuvent s'auto-injecter le médicament seulement si leur médecin juge que cela est approprié et si un suivi médical est effectué, le cas échéant. Une formation appropriée sur la technique d'injection par voie sous-cutanée doit être dispensée.

#### **Administration sous-cutanée :**

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être injectée par voie sous-cutanée seulement. **Ne pas injecter la Solution injectable de fondaparinux sodique par voie intramusculaire.**

Pour éviter la perte du médicament lorsqu'une seringue préremplie est utilisée, il ne faut pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection. Se reporter à la section intitulée « **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR** » pour les étapes détaillées de l'administration du médicament.

#### **Administration intraveineuse :**

Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par la Solution injectable de fondaparinux sodique, la première dose doit être administrée par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse doit se faire par une ligne intraveineuse

existante soit directement soit en utilisant une petite quantité (25 mL ou 50 mL) par minisac de solution saline à 0,9 % comme première dose dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Pour éviter la perte du médicament lorsqu'une seringue préremplie est utilisée, il ne faut pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection. Le tube à perfusion intraveineuse doit être bien rincé avec de la solution saline après l'administration de la Solution injectable de fondaparinux sodique pour veiller à ce que tout le médicament soit administré. Si la solution est administrée par minisac, la perfusion doit être administrée durant 1 ou 2 minutes.

Si la Solution injectable de fondaparinux sodique est ajoutée au minisac de solution saline à 0,9 %, elle doit être immédiatement administrée par perfusion, mais peut être entreposée à une température comprise entre 15 et 30 °C pendant un maximum de 24 heures. Les minisacs sont habituellement fabriqués d'une variété de polymères, y compris le PVC, le polyéthylène, le polypropylène ou le styrène-éthylène-butadiène, utilisés seuls ou en combinaison.

En l'absence d'études de compatibilité, il ne faut pas mélanger la Solution injectable de fondaparinux sodique à d'autres produits médicinaux.

## **SURDOSAGE**

L'hémorragie est le principal signe clinique de surdosage.

En cas de surdosage de la Solution injectable de fondaparinux sodique entraînant des complications hémorragiques, on doit arrêter le médicament, rechercher la cause primaire de l'hémorragie et instaurer un traitement approprié, lequel peut inclure l'hémostase chirurgicale, le remplacement sanguin, la transfusion de plasma frais ou la plasmaphérèse.

Un saignement mineur nécessite rarement un traitement spécifique et il suffit habituellement de réduire ou de retarder les doses suivantes de Solution injectable de fondaparinux sodique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le fondaparinux sodique en solution injectable est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur X activé (Xa). Le fondaparinux sodique ne contient aucun ingrédient d'origine animale et n'entraîne donc pas de risque de contamination d'origine animale, notamment d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST).

Le fondaparinux sodique agit en potentialisant l'effet de l'antithrombine III (ATIII) qui inhibe de façon sélective le facteur Xa. En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux sodique potentialise la neutralisation du facteur Xa par un facteur de 300, environ. La neutralisation du

facteur Xa interrompt la série des réactions en cascade de la coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et empêchant la formation du thrombus.

Le fondaparinux sodique n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a aucun effet sur les plaquettes. À la posologie recommandée, le fondaparinux sodique ne modifie ni l'activité fibrinolytique ni le temps de saignement.

L'étude de modèles expérimentaux a montré qu'à concentrations antithrombotiques équivalentes, le fondaparinux sodique induisait moins de saignements que l'héparine non fractionnée.

Le fondaparinux sodique ne se lie pas au facteur plaquettaire humain 4 (HPF4) (contrairement à l'héparine) et n'entraîne pas de réaction croisée avec le sérum de patients atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine. On n'a signalé aucun cas documenté de thrombopénie d'origine potentiellement immuno-allergique ni durant le programme de développement clinique global ni lors de la pharmacovigilance.

Activité anti-facteur Xa : Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du fondaparinux sodique ont été déterminées en fonction des concentrations plasmatiques de fondaparinux mesurées par l'activité anti-Xa. Seul le fondaparinux peut être utilisé comme standard pour la mesure de l'activité anti-Xa. (Les standards internationaux établis d'héparine ou d'héparine de faible poids moléculaire ne conviennent pas à cet usage). Par conséquent, on exprime l'activité du fondaparinux sodique en milligrammes (mg) de standard fondaparinux. L'activité anti-Xa du médicament augmente parallèlement à la concentration, les valeurs maximales étant atteintes après trois heures, environ.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après administration d'une dose unique de 4 mg en bolus intraveineux à des sujets en bonne santé, le pic plasmatique moyen du fondaparinux a été d'environ 0,81 mg/L après 5 minutes, soit le premier point d'évaluation. Après administration par voie sous-cutanée, le fondaparinux est absorbé complètement et rapidement, et la biodisponibilité absolue est de 100 %. Le pic plasmatique ( $C_{max} = 0,34$  mg/L) est atteint 2 heures après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 2,5 mg. La concentration plasmatique correspondant à la moitié de la  $C_{max}$  moyenne est atteinte 25 minutes après l'administration du médicament.

La pharmacocinétique du fondaparinux est linéaire pour les doses sous-cutanées comprises entre 2 et 8 mg. À l'état stationnaire, la concentration plasmatique moyenne 2 heures après l'administration du médicament était comprise entre 0,32 et 0,47 mg/L chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et recevant 2,5 mg de fondaparinux sodique.

Chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde symptomatique et une embolie pulmonaire recevant un traitement par une injection de fondaparinux sodique à raison de 5 mg (poids corporel inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids corporel entre 50 et 100 kg) et 10 mg (poids corporel supérieur à 100 kg) une fois par jour, les doses ajustées en fonction du poids corporel procurent une exposition semblable dans toutes les catégories de poids corporel. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est, en moyenne, de 1,20 à 1,26 mg/L.

Chez ces patients, la concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre est de 0,46 à 0,62 mg/L.

**Distribution :** Chez des adultes en santé, le fondaparinux administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée est distribué principalement dans le sang, comme en témoigne le volume de distribution apparent de 7 à 11 L à l'état stationnaire et à l'état non stationnaire.

*In vitro*, le fondaparinux se lie fortement (à 94 % au moins à concentration comprise entre 0,5 et 2 mg/L) et spécifiquement à l'ATIII, mais ne se lie pas notablement aux autres protéines plasmatiques, facteur plaquettaire 4 (PF4) compris.

**Métabolisme :** Rien n'indique que le fondaparinux soit métabolisé, étant donné que la plus grande partie de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

**Excrétion :** La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) est de 17 à 21 heures chez les sujets en santé. Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de fondaparinux à des sujets en santé de moins de 75 ans, jusqu'à 77 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** L'élimination du fondaparinux est prolongée chez les patients de plus de 75 ans. Dans les études évaluant le fondaparinux sodique à raison de 2,5 mg dans la prophylaxie d'une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche ou d'une intervention chirurgicale non urgente de la hanche, la clairance totale du fondaparinux était environ 25 % inférieure chez les patients de plus de 75 ans par rapport aux patients de moins de 65 ans. Une tendance semblable est observée chez les patients traités pour une TVP ou une EP.

Suivant la dose intraveineuse unique de fondaparinux à 4 mg chez des sujets âgés en santé, la  $C_{max}$  moyenne de 0,86 mg/L a été atteinte en 5 minutes. D'autres paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration intraveineuse étaient similaires à ceux observés pour l'administration sous-cutanée.

**Insuffisance rénale :** L'élimination du fondaparinux est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale étant donné que la principale voie d'élimination est l'excrétion urinaire du médicament inchangé.

Chez les patients subissant une prophylaxie suivant une intervention chirurgicale non urgente de la hanche ou une intervention chirurgicale pour une fracture de la hanche, la clairance totale du fondaparinux est environ 25 % inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min), environ 40 % inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) et environ 55 % inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (moins de 30 mL/min) par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale. Les valeurs de demi-vie terminale associée étaient de 29 heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et de 72 heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Une tendance semblable est

observée chez les patients sous traitement d'une TVP ou d'une EP (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale**).

**Insuffisance hépatique :** On s'attend à ce que les concentrations de fondaparinux libre demeurent inchangées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire d'après la pharmacocinétique. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une seule dose de fondaparinux à des sujets souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classe B selon la classification de Child-Pugh), la  $C^{\max}$  et l'ASC ont été réduites de 22 % et de 39 %, respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. Les concentrations plasmatiques plus faibles de fondaparinux ont été imputées à une liaison réduite à l'ATIII consécutive à des concentrations plasmatiques plus faibles d'ATIII chez les insuffisants hépatiques, ce qui se traduit par une clairance rénale accrue du fondaparinux. On n'a pas noté de différences pertinentes sur le plan clinique dans les mesures pharmacodynamiques, objectivées par le temps de céphaline activé, le temps de Quick et les concentrations d'ATIII, ce qui indique que l'effet du fondaparinux chez les sujets accusant une atteinte hépatique est semblable à celui observé chez les sujets ayant un foie normal.

Les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation chez les insuffisants hépatiques et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Patients pesant moins de 50 kg :** La clairance totale du fondaparinux sodique est réduite d'environ 30 % chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Faible poids corporel**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation chez les patients de faible poids corporel**).

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

La Solution injectable de fondaparinux sodique doit être conservée à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

Si la Solution injectable de fondaparinux sodique est ajoutée à un minisac de solution saline à 0,9 %, elle doit être immédiatement administrée par perfusion, mais peut être entreposée à une température comprise entre 15 et 30 °C pendant un maximum de 24 heures. Les minisacs sont habituellement fabriqués d'une variété de polymères, y compris le PVC, le polyéthylène, le polypropylène ou le styrène-éthylène-butadiène, utilisés seuls ou en combinaison.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Garder le médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Seringues unidoses. Jeter toute portion non utilisée du médicament.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

La Solution injectable stérile de fondaparinux sodique pour l'administration sous-cutanée et intraveineuse se présente dans les concentrations et les emballages suivants :

Emballages de 10 seringues :

Solution injectable de fondaparinux sodique à 2,5 mg dans des seringues unidoses préremplies de 0,5 mL munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec un piston bleu.

Solution injectable de fondaparinux sodique à 5 mg dans des seringues unidoses préremplies de 0,4 mL munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec un piston orange.

Solution injectable de fondaparinux sodique à 7,5 mg dans des seringues unidoses préremplies de 0,6 mL munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec un piston magenta.

Solution injectable de fondaparinux sodique à 10 mg dans des seringues unidoses préremplies de 0,8 mL munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec un piston violet.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, on doit procéder à une inspection visuelle des seringues avant l'injection pour s'assurer de la limpidité de la solution et de l'absence de particules, de dépôts, de décoloration ou de fuite.

Jeter toute solution trouble ou présentant des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

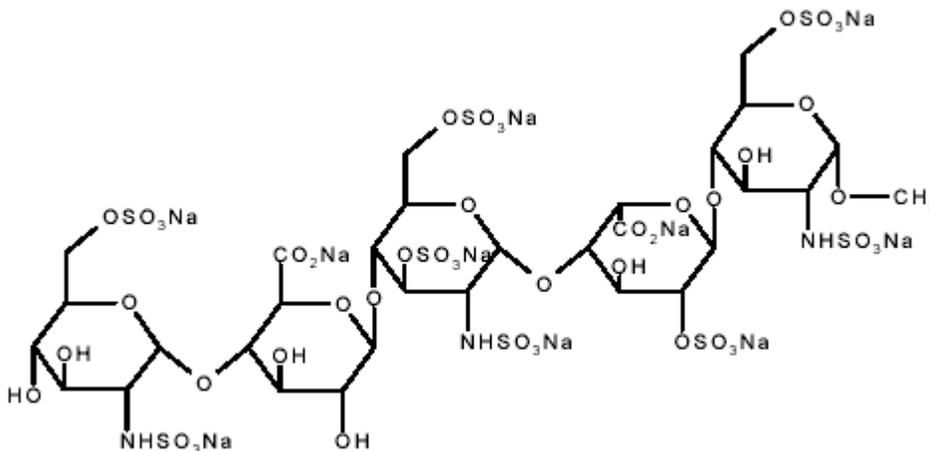
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : fondaparinux sodique

Nom chimique : *O*-6-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -D-glucopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-3,6-di-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2-*O*-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranuronosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside de méthyle décasodique

Formule moléculaire : C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>10</sub>O<sub>49</sub>S<sub>8</sub>

Formule développée :



Masse moléculaire : 1728 (g/mol).

Propriétés physicochimiques : Le pH est compris entre de 5,5 et 7,0 (1,25 % *p/v* dans de l'eau).

Solubilité : Librement soluble dans l'eau, le chlorure de sodium 2,0 M et l'hydroxyde de sodium 0,5 M et insoluble dans l'éthanol

Composition : Chaque seringue unidose préremplie de fondaparinux sodique, munie d'un dispositif de protection actif de l'aiguille, contient 2,5 mg de fondaparinux sodique dans 0,5 mL, 5,0 mg de fondaparinux sodique dans 0,4 mL, 7,5 mg de fondaparinux sodique dans 0,6 mL ou 10 mg de fondaparinux sodique dans 0,8 mL de solution isotonique de chlorure de sodium, de l'eau pour injection. Contient également de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour

ajuster le pH. Le produit médicamenteux final est un liquide clair, incolore ou légèrement jaunâtre avec un pH compris entre 5,5 et 8,0.

## ESSAIS CLINIQUES

### Prophylaxie des troubles thromboemboliques suivant une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche

**Tableau 15** Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur la prophylaxie des troubles thromboemboliques suivant une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Répartition aléatoire, double insu	2,5 mg par voie sous-cutanée une fois par jour	1711	77 (17-101)	25 % hommes 75 % femmes

Lors d'une étude clinique à répartition aléatoire et à double insu réalisée chez des patients subissant une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche, on a comparé les effets de 2,5 mg s.c. du fondaparinux sodique une fois par jour, à ceux de 40 mg s.c. d'énoxaparine une fois par jour (la posologie de l'énoxaparine sodique approuvée au Canada pour la prophylaxie en cas de chirurgie orthopédique est de 30 mg s.c. deux fois par jour).

Au total, 1711 patients ont été répartis de façon aléatoire et 1673, traités. Les patients étaient âgés de 17 à 101 ans (moyenne : 77 ans); la population étudiée comptait 25 % d'hommes et 75 % de femmes. Les patients de race blanche formaient 99 % de la population et ceux d'autres origines raciales, 1 %. Ont été exclus de l'étude les patients ayant subi des traumatismes multiples touchant plus d'un appareil de l'organisme, les patients présentant une concentration de créatinine sérique supérieure à 180 µmol/L (2 mg/dL) ou une numération plaquettaire inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>. Le traitement par le fondaparinux sodique a été instauré 6 heures après l'intervention chirurgicale chez 88 % des patients et la dose initiale du médicament témoin a été administrée en moyenne 18 heures après l'intervention chirurgicale chez 74 % des patients. Pour les deux médicaments, le traitement a duré 7 ± 2 jours. Les données d'efficacité sont décrites au tableau 16. Les tableaux 1 et 2 présentent les données concernant les épisodes hémorragiques graves survenus dans les deux groupes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

**Tableau 16 Résultats d'efficacité de l'étude sur la prophylaxie des épisodes thromboemboliques suivant une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche**

Paramètre	Valeur et importance sur le plan statistique du fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour <sup>1</sup>	Valeur et importance sur le plan statistique de l'énoxaparine sodique 40 mg s.c. une fois par jour <sup>1</sup>
<b>Tous les patients traités ayant subi une intervention pour fracture de la hanche</b>	<b>n = 831</b>	<b>n = 840</b>
Tous les patients évaluable <sup>2</sup> ayant subi une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche		
Troubles thromboemboliques veineux (TEV <sup>3</sup> )	52/626 8,3 % <sup>4</sup> (6,3, 10,8) <sup>5</sup>	119/624 19,1 % (16,1, 22,4)
Toutes les thromboses veineuses profondes (TVP)	49/624 7,9 % <sup>4</sup> (5,9, 10,2)	117/623 18,8 % (15,8, 22,1)
TVP proximales	6/650 0,9 % <sup>4</sup> (0,3, 2,0)	28/646 4,3 % (2,9, 6,2)
Embolies pulmonaires symptomatiques (EP)	3/831 0,4 % <sup>6</sup> (0,1, 1,1)	3/840 0,4 % (0,1, 1,0)

- 1 Chez 88 % des patients traités par le fondaparinux sodique, l'administration de la première dose a eu lieu 6 heures après l'intervention, et chez 74 % des patients traités par l'énoxaparine, l'administration de la première dose a eu lieu en moyenne 18 heures après l'intervention.
- 2 Patients évaluable<sup>2</sup> : patients traités et ayant subi l'intervention chirurgicale appropriée (c.-à-d. au niveau du tiers supérieur du fémur, pour réparer la fracture), chez lesquels on a procédé à une évaluation adéquate de l'efficacité jusqu'au jour 11.
- 3 « Trouble thromboembolique veineux » (TEV) est un paramètre composite comprenant les cas documentés de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire symptomatique signalés jusqu'au jour 11.
- 4 Valeur  $p < 0,001$ .
- 5 Les chiffres entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95 %.
- 6 Valeur  $p$  non significative (NS).

### Prophylaxie prolongée des troubles thromboemboliques

**Tableau 17 Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur la prophylaxie prolongée des troubles thromboemboliques après une intervention chirurgicale orthopédique**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
Répartition aléatoire	2,5 mg par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 7 + 1 jours. À la fin de cette période, répartition aléatoire des sujets pour recevoir soit le fondaparinux sodique à raison de 2,5 mg une fois par jour soit un placebo, pendant 21 +2 jours.	Fondaparinux sodique : n = 737 période ouverte  Fondaparinux sodique : n = 326  Placebo : n = 330	75 (23-96)	29 % hommes 71 % femmes

Pendant  $7 \pm 1$  jours sans insu, 737 patients devant subir une intervention pour fracture de la hanche ont d'abord été traités par 2,5 mg de fondaparinux sodique une fois par jour. À la fin de cette période, dans le cadre d'une étude à double insu de  $21 \pm 2$  jours, 326 patients ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe recevant 2,5 mg de fondaparinux sodique une fois par jour et 330 patients dans un groupe placebo; 81 patients n'étaient pas admissibles à la randomisation. Les patients, d'âge compris entre 23 et 96 ans (moyenne : 75 ans), comprenaient 29 % d'hommes et 71 % de femmes. La population étudiée était composée à 99 % de patients de race blanche et à 1 % de patients d'autres races. Étaient admis dans l'étude les patients devant subir une intervention standard pour fracture du tiers supérieur du fémur ou de la tête et du col du fémur 48 heures au plus après l'hospitalisation, à moins de présenter un saignement abondant, un trouble hémorragique ou un taux de créatinine supérieur à  $180 \mu\text{mol/L}$  ( $2,0 \text{ mg/dL}$ ), d'avoir reçu d'autres anticoagulants entre l'hospitalisation et l'intervention ou d'avoir eu un diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire durant la période de sélection ou de pré-randomisation.

Le paramètre d'efficacité primaire était un composite de l'évolution des TEV documentés suivants, évalués durant la période de randomisation jusqu'au jour 24 : TVP symptomatique et/ou embolie pulmonaire non fatale documentée, avec phlébographie obligatoire, positive pour le TEV. Le tableau 18 ci-dessous présente les données d'efficacité et montre qu'une prophylaxie prolongée par le fondaparinux sodique s'accompagnait d'un taux de TEV de 1,4 % contre 35,0 % pour le placebo, avec une réduction du risque relatif de 95,9 % (IC à 95 % = [-99,7; -87,2],  $p < 0,0001$ ). Le tableau 3 indique les épisodes d'hémorragie grave chez les patients non randomisés et randomisés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragie**).

**Tableau 18 Efficacité de la solution injectable de fondaparinux sodique durant la période de prophylaxie prolongée (jour 7 ±1 à jour 28 ±2) Nombre et pourcentage de manifestations thromboemboliques chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche une semaine plus tôt<sup>1</sup>**

Paramètre	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour	Placebo s.c. une fois par jour
Tous les patients randomisés traités ayant subi une intervention pour fracture de la hanche	n = 326	n = 330
<b>Tous les patients randomisés évaluable ayant subi une intervention pour fracture de la hanche<sup>2</sup></b>		
Trouble thromboembolique veineux (TEV) <sup>3</sup>	3/208 1,4 % <sup>4</sup> (0,3, 4,2) <sup>5</sup>	77/220 35,0 % (28,7, 41,7)
Toutes les thromboses veineuses profondes (TVP)	3/208 1,4 % <sup>4</sup> (0,3, 4,2)	74/218 33,9 % (27,7, 40,6)
TVP proximales	2/221 0,9 % <sup>4</sup> (0,1, 3,2)	35/222 15,8 % (11,2, 21,2)
TEV symptomatique	1/326 0,3 % <sup>6</sup> (0,1, 1,7)	9/330 2,7 % (1,3, 5,1)

<sup>1</sup> Durant la période pré-randomisation d'une semaine précédant la période de prophylaxie prolongée, tous les patients ont reçu en traitement ouvert 2,5 mg de fondaparinux sodique s.c. une fois par jour.

<sup>2</sup> Patients évaluable : patients traités durant la période post-randomisation, chez lesquels on a procédé à une évaluation adéquate de l'efficacité jusqu'au jour 24 suivant la randomisation.

<sup>3</sup> « Trouble thromboembolique veineux » (TEV) est un paramètre composite comprenant les cas documentés de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire symptomatique signalés jusqu'au jour 24 suivant la randomisation.

<sup>4</sup> Valeur  $p < 0,001$ .

<sup>5</sup> Les chiffres entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95 %.

<sup>6</sup> Valeur  $p = 0,021$ .

## **Prophylaxie des troubles thromboemboliques après une arthroplastie de la hanche**

**Tableau 19 Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur la prophylaxie des troubles thromboemboliques à la suite d'une arthroplastie de la hanche**

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
1	Répartition aléatoire, double insu	2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour vs 30 mg d'énoxaparine 2 f.p.j.	2275	65 (18-92)	48 % hommes 52 % femmes
2	Répartition aléatoire, double insu	2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour vs 40 mg d'énoxaparine une fois par jour	2309	65 (24-97)	42 % hommes 58 % femmes

Lors de deux études cliniques à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de patients subissant une arthroplastie de la hanche, on a comparé 2,5 mg s.c. de fondaparinux sodique une fois par jour à 30 mg s.c. d'énoxaparine sodique aux 12 heures (étude 1) ou à 40 mg s.c. d'énoxaparine sodique une fois par jour (étude 2). Au Canada, la posologie de l'énoxaparine sodique approuvée pour la prophylaxie en conjonction avec une intervention chirurgicale orthopédique est de 30 mg s.c. deux fois par jour. Dans l'étude 1, le nombre total de patients répartis au hasard était de 2275 et celui de patients traités, 2257. Les patients étaient âgés de 18 à 92 ans (moyenne : 65 ans); la population de patients était composée de 48 % d'hommes et de 52 % de femmes; elle comptait 94 % de patients de race blanche, 4 % de race noire, moins de 1 % de race asiatique et 2 % d'autres races. Dans l'étude 2, le nombre total de patients répartis au hasard était de 2309 et celui de patients traités, 2273. L'âge des patients était compris entre 24 et 97 ans (moyenne : 65 ans); la population de patients était composée de 42 % d'hommes et de 58 % de femmes. Les patients de race blanche représentaient 99 % de la population et ceux d'autres races, 1 %. Les patients dont la créatininémie était supérieure à 180 µmol/L (2 mg/dL) ou dont la numération plaquettaire était inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> étaient exclus de ces deux études cliniques.

Dans l'étude 1, le traitement par le fondaparinux sodique a débuté chez 92 % des patients 6 ± 2 heures après l'intervention chirurgicale (moyenne : 6,5 heures) et le traitement par l'énoxaparine sodique a débuté chez 97 % des patients entre 12 et 24 heures (moyenne : 20,25 heures) après l'intervention chirurgicale. Dans l'étude 2, l'administration de la première dose de fondaparinux sodique à 86 % des patients a eu lieu 6 ± 2 heures (moyenne : 6,25 heures) après l'intervention chirurgicale, et le traitement par l'énoxaparine sodique a été instauré 12 heures avant la chirurgie chez 78 % des patients. L'administration de la première dose postopératoire d'énoxaparine sodique a eu lieu moins de 12 heures après l'intervention chirurgicale chez 60 % des patients, et de 12 à 24 heures après l'intervention chez 35 % des patients (moyenne : 13 heures). Dans les deux études cliniques, les deux traitements à l'étude ont duré 7 ± 2 jours. Le tableau 20 ci-dessous résume les données d'efficacité. Les tableaux 1 et 2 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) présentent les données sur les épisodes hémorragiques graves avec les deux médicaments.

**Tableau 20 Résultats d'efficacité de l'étude sur la prophylaxie des troubles thromboemboliques à la suite d'une arthroplastie de la hanche**

Paramètre	Étude 1		Étude 2	
	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour <sup>1</sup>	Énoxaparine 30 mg s.c. aux 12 heures <sup>2</sup>	Fondaparinux sodique 2,5 mg s.c. une fois par jour <sup>1</sup>	Énoxaparine 40 mg s.c. une fois par jour <sup>3</sup>
Tous les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche				
	n = 1126	n = 1128	n = 1129	n = 1123
Tous les patients évaluable <sup>4</sup> ayant subi une arthroplastie de la hanche				
TEV <sup>5</sup>	48/787 6,1 % <sup>6</sup> (4,5, 8,0) <sup>7</sup>	66/797 8,3 % (6,5, 10,4)	37/908 4,1 % <sup>9</sup> (2,9, 5,6)	85/919 9,2 % (7,5, 11,3)
Toutes les TVP	44/784 5,6 % <sup>8</sup> (4,1, 7,5)	65/796 8,2 % (6,4, 10,3)	36/908 4,0 % <sup>9</sup> (2,8, 5,4)	83/918 9,0 % (7,3, 11,1)
TVP proximales	14/816 1,7 % <sup>6</sup> (0,9, 2,9)	10/830 1,2 % (0,6, 2,2)	6/922 0,7 % <sup>9</sup> (0,2, 1,4)	23/927 2,5 % (1,6, 3,7)
EP symptomatique	5/1126 0,4 % <sup>6</sup> (0,1, 1,0)	1/1128 0,1 % (0,0, 0,5)	2/1129 0,2 % <sup>6</sup> (0,0, 0,6)	2/1123 0,2 % (0,0, 0,6)

<sup>1</sup> Les patients affectés au traitement par 2,5 mg de fondaparinux sodique devaient recevoir la première injection 6 ± 2 heures après l'intervention chirurgicale, à condition d'avoir atteint l'hémostase.

<sup>2</sup> Les patients affectés au traitement par l'énoxaparine sodique devaient recevoir la première injection entre 12 et 24 heures après l'intervention chirurgicale.

<sup>3</sup> Les patients affectés au traitement par l'énoxaparine sodique devaient recevoir la première injection 12 heures avant l'intervention chirurgicale, sauf en cas de rachianesthésie. La première dose postopératoire d'énoxaparine sodique devait être administrée entre 12 et 24 heures après l'intervention chirurgicale.

<sup>4</sup> Patients évaluable : patients traités ayant subi l'intervention chirurgicale appropriée (arthroplastie de la hanche non urgente), chez lesquels on a effectué une évaluation adéquate de l'efficacité jusqu'au jour 11.

<sup>5</sup> « Trouble thromboembolique veineux » (TEV) est un paramètre composite comprenant les cas documentés de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire symptomatique signalés jusqu'au jour 11.

<sup>6</sup> Valeur *p* vs énoxaparine sodique : non significative (NS).

<sup>7</sup> Les chiffres entre parenthèses indiquent l'intervalle de confiance à 95 %.

<sup>8</sup> Valeur *p* vs énoxaparine sodique dans l'étude 1 : < 0,05.

<sup>9</sup> Valeur *p* vs énoxaparine sodique dans l'étude 2 : < 0,01.

### Prophylaxie des troubles thromboemboliques faisant suite à une arthroplastie du genou

**Tableau 21 Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur la prophylaxie des troubles thromboemboliques suivant une arthroplastie du genou**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
Répartition aléatoire, double insu	2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour vs 30 mg d'énoxaparine par voie sous-cutanée 2 f.p.j.	1049	68 (19-94)	41 % hommes 59 % femmes

Lors d'une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu, menée chez des patients subissant une arthroplastie du genou (c.-à-d., une intervention comportant une résection de la partie distale du fémur ou de la partie proximale du tibia), on a comparé 2,5 mg s.c. de fondaparinux sodique une fois par jour à 30 mg s.c. d'énoxaparine sodique aux 12 heures. Au total, 1049 patients ont été randomisés et 1 034, traités.

L'âge des patients allait de 19 à 94 ans (moyenne : 68 ans), 41 % étaient des hommes et 59 %, des femmes. Les patients de race blanche représentaient 88 % de la population de l'étude, les patients de race noire, 8 %, ceux de race asiatique, moins de 1 %, et ceux d'autres races, 3 %. Étaient exclus les patients dont la créatininémie était supérieure à 180 µmol/L (2 mg/dL) ou dont la numération plaquettaire était inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>. Chez 94 % des patients traités par le fondaparinux sodique, le traitement a débuté 6 ± 2 heures (moyenne : 6,25 heures) après l'intervention chirurgicale, tandis que, chez 96 % des patients traités par l'énoxaparine sodique, le traitement a débuté entre 12 et 24 heures (moyenne : 21 heures) après l'intervention chirurgicale. Pour les deux médicaments, le traitement a duré 7 ± 2 jours. Le tableau 22 présente les données concernant l'efficacité. Les tableaux 1 et 2 présentent les données relatives aux épisodes hémorragiques graves associés aux deux médicaments (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

**Tableau 22 Résultats d'efficacité de l'étude dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques après une arthroplastie du genou**

Paramètre	Fondaparinux sodique <sup>1</sup>	Énoxaparine <sup>2</sup>
<b>Tous les patients traités par une arthroplastie du genou</b>	n = 517	n = 517
<b>Tous les patients évaluable<sup>3</sup> traités par arthroplastie du genou</b>		
TEV <sup>4</sup>	45/361 12,5 % <sup>5</sup> (9,2, 16,3) <sup>6</sup>	101/363 27,8 % (23,3, 32,7)
Toutes les TVP	45/361 12,5 % <sup>5</sup> (9,2, 16,3)	98/361 27,1 % (22,6, 32,0)
TVP proximales	9/368 2,4 % <sup>7</sup> (1,1, 4,6)	20/372 5,4 % (3,3, 8,2)
EP symptomatique	1/517 0,2 % <sup>7</sup> (0,0, 1,1)	4/517 0,8 % (0,2, 2,0)

<sup>1</sup> Les patients affectés au traitement par 2,5 mg de fondaparinux sodique ont reçu la première injection 6 ± 2 heures après l'intervention chirurgicale, à condition d'avoir atteint l'hémostase.

<sup>2</sup> Les patients affectés au traitement par l'énoxaparine sodique ont reçu la première injection 21 ± 2 heures après l'intervention chirurgicale, à condition d'avoir atteint l'hémostase.

<sup>3</sup> Patients évaluable : patients traités ayant subi une intervention chirurgicale appropriée (c.-à-d. une arthroplastie du genou), chez lesquels on a effectué une évaluation adéquate de l'efficacité jusqu'au jour 11.

<sup>4</sup> « Thromboembolies veineuses » (TEV) était un paramètre composite comprenant les cas documentés de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire symptomatique signalés jusqu'au jour 11.

<sup>5</sup> Valeur  $p < 0,001$ .

<sup>6</sup> Les chiffres entre parenthèses indiquent l'intervalle de confiance à 95 %.

## **Prophylaxie des troubles thromboemboliques suivant une chirurgie abdominale**

À l'occasion d'une étude clinique menée à double insu avec double placebo, 2927 patients exposés à un risque élevé de complications thromboemboliques pendant une chirurgie abdominale ont été répartis au hasard afin de recevoir soit 2,5 mg s.c. de fondaparinux sodique une fois par jour, amorcé 6 heures après l'intervention chirurgicale, soit une injection s.c. de 5000 UI de daltéparine sodique une fois par jour (une injection s.c. de 2500 UI administrée deux heures avant la chirurgie et une autre 12 heures après la chirurgie la première journée). Les deux traitements ont été administrés pendant 5 à 9 jours à 2858 patients qui ont ensuite été suivis pendant un mois. Les participants étaient âgés de 17 à 93 ans (moyenne : 65 ans); 55 % étaient des hommes et 97 % de race blanche. Les patients subissant une chirurgie urologique (autre que du rein), gynécologique, vasculaire ou laparoscopique étaient exclus.

Même si à l'origine, on avait prévu d'inclure tout patient exposé à un risque élevé de thrombose veineuse (TEV) pendant la chirurgie abdominale, on a constaté lors de l'examen à l'insu des données que le taux de TEV était plus bas que prévu. On a alors décidé de recruter principalement des patients atteints de cancer, ces derniers étant exposés à un risque plus élevé de TEV. Au total, 69 % des participants ont subi une chirurgie abdominale en lien avec le cancer.

Au départ, l'étude visait à montrer la supériorité du fondaparinux sodique sur la daltéparine. Dans l'hypothèse où la fréquence de la TEV est de 7 % chez les patients sous daltéparine, la participation de 1000 patients évaluables par groupe de traitement conférerait une puissance supérieure à 75 % pour déceler une réduction du risque relatif ciblée de 40 %. Toutefois, les chercheurs ont observé tôt après le début de l'étude que le taux de TEV était nettement en deçà du taux prévu et comme cette tendance s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude, il est devenu évident qu'il serait impossible de démontrer la supériorité d'un agent par rapport à l'autre. À la toute fin de l'étude, mais avant le verrouillage de la base de données et la levée de l'insu, le comité directeur a décidé de procéder également à une analyse de non-infériorité. Les résultats de deux méta-analyses ont été utilisés pour déterminer la marge de non-infériorité. Une méta-analyse avait évalué les effets de l'administration périopératoire d'héparine par voie sous-cutanée comparativement à ceux d'un placebo sur la TEV et l'embolie pulmonaire. L'autre méta-analyse, plus pertinente, reposait sur les résultats d'études comparant les effets de l'héparine et d'héparines de faible poids moléculaire sur la TEV chez des patients subissant une chirurgie générale ou une chirurgie en lien avec le cancer. Une méthode indirecte d'intervalle de confiance a été employée pour choisir une marge de non-infériorité de 1,7 (rapport de cotes), ce qui correspond au maintien de 63 % de l'effet minimal prévu avec une héparine de faible poids moléculaire.

Chez tous les patients évaluables ( $n = 2058$ ), la fréquence de l'ensemble des troubles thromboemboliques veineux était de 4,6 % (47/1027) chez les patients prenant le fondaparinux sodique et de 6,1 % (62/1021) chez ceux prenant la daltéparine, ce qui représente une réduction du risque absolu de 1,5 % et une réduction du rapport de cotes de 25,8 % (IC à 95 % : -9,5 %, +49,7 %). La différence entre les deux groupes au chapitre du nombre total de TEV n'était pas significative sur le plan statistique et était principalement attribuable à une réduction de la

thrombose veineuse profonde distale (TVP) asymptomatique. La fréquence de la TVP symptomatique était semblable dans les deux groupes : 6/1027 (0,4 %) chez les patients sous fondaparinux sodique et 5/1021 (0,3 %) chez ceux sous daltéparine. Parmi les patients subissant une chirurgie en lien avec le cancer, soit 69 % des 2058 patients évaluables, le taux de TEV s'élevait à 4,7 % dans le groupe sous fondaparinux sodique et à 7,7 % dans le groupe sous daltéparine.

On a observé une hémorragie grave chez 3,4 % (49/1433) des patients traités par le fondaparinux sodique et chez 2,4 % (34/1425) des patients recevant la daltéparine. Pour connaître les autres manifestations hémorragiques, consulter le tableau 4 de la section EFFETS INDÉSIRABLES - Prophylaxie de la TEV suivant la chirurgie abdominale. Voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Insuffisance rénale - *Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale.*

### Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

Le programme clinique dans le traitement de la thromboembolie veineuse a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux sodique pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Plus de 4874 patients ont fait l'objet d'études cliniques de phases II et III.

### Traitement de la thrombose veineuse profonde

**Tableau 23** Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur le traitement de la thrombose veineuse profonde

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
Répartition aléatoire, double insu	5mg (poids corporel < 50 kg) 7,5 mg (poids corporel 50-100 kg) 10 mg (poids corporel > 100 kg) de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour vs 1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée toutes les 12 heures	2205	61 (18-95)	53 % hommes 47 % femmes

Lors d'une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu, réalisée chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé de thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë symptomatique, le fondaparinux sodique à 5 mg (poids corporel < 50 kg), 7,5 mg (poids corporel 50-100 kg) ou 10 mg (poids corporel > 100 kg) par voie sous-cutanée une fois par jour (schéma thérapeutique du fondaparinux sodique) a été comparé à l'énoxaparine sodique à raison de 1 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures chez des patients hospitalisés ou non. Le traitement en externe ou à domicile par le fondaparinux sodique était permis et environ 32 % des patients ont obtenu leur congé de l'hôpital alors qu'ils recevaient un traitement par le fondaparinux.

Un total de 2205 patients ont été répartis de façon aléatoire et 2192 ont été traités. Les patients étaient âgés entre 18 et 95 ans (moyenne d'âge de 61 ans) dont 53 % étaient des hommes et 47 % des femmes. Les patients étaient de race blanche (97 %), de race noire (2 %) ou autre (1 %). Dans les deux groupes, le traitement s'est poursuivi pendant au moins 5 jours et les patients des deux groupes ont reçu un traitement par un antagoniste de la vitamine K instauré dans les 72 heures suivant la première administration du médicament à l'étude et s'est poursuivi pendant 90 + 7 jours, avec des ajustements posologiques réguliers pour obtenir un RIN de 2,0 à 3,0. Le principal paramètre d'efficacité a été une TVP confirmée, symptomatique et récidivante signalée jusqu'au jour 97. Le traitement par le fondaparinux sodique a été associé à un taux de TEV de 3,9 % par rapport à un taux de 4,1 % pour l'énoxaparine sodique. Les données sur l'efficacité font l'objet du tableau 24 ci-dessous.

**Tableau 24 Efficacité de la solution injectable de fondaparinux sodique dans le traitement de la thrombose veineuse profonde**

Paramètre	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> 5, 7,5 ou 10 mg s.c. 1 f.p.j. (schéma thérapeutique)	Énoxaparine sodique <sup>1</sup> 1mg/kg s.c. aux 12 heures
Tous les patients atteints d'une TVP répartis de façon aléatoire	n = 1098	n = 1107
Total de TEV <sup>2</sup>	43 <sup>3</sup> (3,9 %)	45 (4,1 %)
TVP seulement	18 (1,6 %)	28 (2,5 %)
EP non fatale	20 (1,8 %)	12 (1,1 %)
TEV fatal	5 (0,5 %)	5 (0,5 %)

<sup>1</sup> Les patients étaient aussi traités par des antagonistes de vitamine K instaurés dans les 72 heures suivant l'administration de la première dose du médicament à l'étude.

<sup>2</sup> Le TEV représentait un composite du TEV symptomatique récidivant ou du TEV fatal signalé jusqu'au jour 97.

<sup>3</sup> L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements pour le TEV était de -1,8 % à 1,5 %.

## Traitement de l'embolie pulmonaire

**Tableau 25 Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur le traitement de l'embolie pulmonaire**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
Ouvert à répartition aléatoire	5mg (poids corporel < 50 kg) 7,5 mg (poids corporel 50-100 kg) 10 mg (poids corporel > 100 kg) de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour vs héparine (5000 unités) en bolus intraveineux suivie d'une perfusion intraveineuse continue ajustée pour maintenir une valeur de TCA	2213	62 (18-97)	44 % hommes 56 % femmes

Lors d'une étude clinique ouverte, à répartition aléatoire réalisée chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'embolie pulmonaire aiguë symptomatique, avec ou sans TVP, le fondaparinux sodique à 5 mg (poids corporel < 50 kg), 7,5 mg (poids corporel 50-100 kg) ou 10 mg (poids corporel > 100 kg) par voie sous-cutanée une fois par jour (schéma thérapeutique du fondaparinux sodique) a été comparé à l'administration par intraveineuse d'héparine (bolus de 5000 unités) suivie d'une perfusion intraveineuse continue ajustée pour maintenir une valeur de TCA 1,5 à 2,5 fois la valeur de contrôle.

Le traitement en externe ou à domicile par le fondaparinux sodique était permis et environ 15 % des patients ont obtenu leur congé de l'hôpital alors qu'ils recevaient un traitement par le fondaparinux.

Un total de 2213 patients ont été répartis de façon aléatoire et 2184 ont été traités. Les patients étaient âgés entre 18 et 97 ans (moyenne : 62 ans) dont 44 % étaient des hommes et 56 % des femmes. Les patients étaient de race blanche (94 %), de race noire (5 %) ou autre (1 %). Dans les deux groupes, le traitement s'est poursuivi pendant au moins 5 jours et les patients des deux groupes ont reçu un traitement par un antagoniste de la vitamine K instauré dans les 72 heures suivant la première administration du médicament à l'étude et s'est poursuivi pendant 90 + 7 jours, avec des ajustements posologiques réguliers pour obtenir un RIN de 2,0 à 3,0. Le principal paramètre d'efficacité a été un TEV confirmé, symptomatique et récidivant signalé jusqu'au jour 97. Le traitement par le fondaparinux sodique a été associé à un taux de TEV de 3,8 % par rapport à un taux de 5,0 % pour l'héparine non fractionnée. Les données sur l'efficacité font l'objet du tableau 26 ci-dessous.

**Tableau 26 Efficacité de la solution injectable de fondaparinux sodique dans le traitement de l'embolie pulmonaire**

Paramètre	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> 5, 7,5 ou 10 mg s.c. 1 f.p.j. (schéma thérapeutique)	Héparine <sup>1</sup> IV ajustée selon le TCA
Tous les patients présentant une EP répartis de façon aléatoire	n = 1103	n = 1110
Total de TEV <sup>2</sup>	42 <sup>3</sup> (3,8 %)	56 (5,0 %)
TVP seulement	12 (1,1 %)	17 (1,5 %)
EP non fatale	14 (1,3 %)	24 (2,2 %)
TEV fatal	16 (1,5 %)	15 (1,4 %)

<sup>1</sup> Les patients étaient aussi traités par des antagonistes de vitamine K instaurés dans les 72 heures suivant l'administration de la première dose du médicament à l'étude.

<sup>2</sup> Le TEV représentait un composite du TEV symptomatique récidivant ou du TEV fatal signalé jusqu'au jour 97.

<sup>3</sup> L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements pour le TEV était de -3,0 % à 0,5 %.

### Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST

Dans un essai à répartition aléatoire et à double insu, OASIS 5, 20 078 sujets se sont rendus à l'hôpital présentant un cas soupçonné de syndrome coronaire aigu notamment d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et affichant au moins 2 des

3 critères de risque (âgés d'au moins 60 ans, troponine T ou I ou CK-MB supérieur à la limite supérieure de la normale ou changements d'ECG compatibles avec une ischémie) ont été répartis au hasard pour recevoir le fondaparinux sodique (n = 10 057) ou l'énoxaparine (n = 10 021) dans les 24 heures suivant la plus récente manifestation de symptômes. Les patients devaient être admissibles à un traitement anticoagulant.

**Tableau 27 Résumé des données démographiques sur les patients de l'étude OASIS 5<sup>1,2</sup>**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai à répartition aléatoire, à double insu, de non-infériorité, portant sur les résultats du traitement	2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé  1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée deux fois par jour (une fois par jour si la clairance de la créatinine était comprise entre 20 mL/min et 30 mL/min) pendant 2 à 8 jours ou jusqu'à ce que l'état soit stable sur le plan clinique	20078	67 (21-98)	62 % hommes 38 % femmes

<sup>1</sup> 45 % des sujets présentaient un angor instable et 55 %, un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST.

<sup>2</sup> Au moment de la répartition aléatoire, environ 40 % et 17 % des patients manifestaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à < 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à < 50 mL/min), respectivement.

Les patients ont reçu les soins médicaux standards pour traiter l'angor instable ou l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST incluant acide acétylsalicylique, clopidogrel/ticlopidine, inhibiteurs GPIIb/IIIa ainsi que l'intervention coronaire percutanée ou le pontage aortocoronarien, s'il y avait lieu. Les patients subissant une ICP ont reçu une dose unique de fondaparinux sodique par intraveineuse avant l'intervention (groupe sous fondaparinux sodique) ou une héparine non fractionnée par intraveineuse (groupe de traitement sous énoxaparine) utilisant un algorithme selon le moment d'administration de la dose sous-cutanée antérieure et si les inhibiteurs GPIIb/IIIa étaient prévus et ont repris le médicament de l'étude par voie sous-cutanée suivant l'ICP, si possible. Les patients subissant un pontage aortocoronarien ont cessé de prendre le médicament de l'étude temporairement 24 heures avant la chirurgie puis l'ont repris 48 heures après, si possible.

L'étude avait pour but de déterminer si le fondaparinux sodique affichait une non-infériorité à l'énoxaparine dans les neuf jours suivant la répartition aléatoire, paramètre principal regroupant le décès, l'infarctus du myocarde et l'ischémie réfractaire (IR) (voir le tableau 28).

**Tableau 28 Efficacité du fondaparinux sodique dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST jusqu'au jour 9 dans l'étude OASIS 5 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> n = 10 057	Énoxaparine <sup>2</sup> n = 10 021	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
Décès ou IM ou IR <sup>3</sup>	579 (5,8 %)	574 (5,7 %)	1,01 (0,90, 1,13) <sup>4</sup>
Décès	177 (1,8 %)	186 (1,9 %)	0,95 (0,77, 1,17)
IM	263 (2,6 %)	264 (2,6 %)	0,99 (0,84, 1,18)
IR	194 (1,9 %)	189 (1,7 %)	1,02 (0,84, 1,25)

<sup>1</sup> Les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir le fondaparinux sodique ont reçu 2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.

<sup>2</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir l'énoxaparine sodique ont reçu 1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée deux fois par jour (une fois par jour lorsque la clairance de la créatinine était comprise entre 20 mL/min et 30 mL/min) pendant 2 à 8 jours ou jusqu'à ce que leur état soit stable sur le plan clinique.

<sup>3</sup> Le paramètre principal regroupait le décès, l'infarctus du myocarde (IM) et l'ischémie réfractaire (IR) dans les 9 jours suivant la répartition aléatoire.

<sup>4</sup>  $p = 0,003$ , non-infériorité unilatérale.

Le fondaparinux sodique s'est révélé aussi efficace que l'énoxaparine dans la réduction du risque de décès, d'IM ou d'ischémie réfractaire au jour 9 (tableaux 28 et 29). L'effet thérapeutique observé pour chacune des composantes correspondait à celui du paramètre regroupé global (tableau 28).

Après six mois, le bienfait du fondaparinux sodique persistait (tableau 29).

**Tableau 29 Efficacité du fondaparinux sodique dans la prévention de décès, d'IM ou d'IR chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST jusqu'au jour 180 dans l'étude OASIS 5 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> n = 10 057	Énoxaparine <sup>2</sup> n = 10 021	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur $p$
Jour 9 <sup>3</sup>	579 (5,8 %)	574 (5,7 %)	1,019 (0,90, 1,13)	$p = 0,923^4$
Jour 14	658 (6,5 %)	701 (7,0 %)	0,94 (0,84, 1,04)	$p = 0,222$
Jour 30	806 (8,0 %)	865 (8,6 %)	0,93 (0,84, 1,02)	$p = 0,127$
Jour 90	1044 (10,4 %)	1112 (11,1 %)	0,93 (0,86, 1,02)	$p = 0,110$
Jour 180	1223 (12,2 %)	1309 (13,1 %)	0,93 (0,86, 1,00)	$p = 0,063$

<sup>1</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir le fondaparinux sodique ont reçu 2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.

<sup>2</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir l'énoxaparine sodique ont reçu 1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée deux fois par jour (une fois par jour lorsque la clairance de la créatinine était comprise entre 20 mL/min et 30 mL/min) pendant 2 à 8 jours ou jusqu'à ce que l'état soit stable sur le plan clinique.

<sup>3</sup> Le paramètre principal regroupait le décès, l'infarctus du myocarde (IM) et l'ischémie réfractaire (IR) dans les 9 jours suivant la répartition aléatoire.

<sup>4</sup>  $p = 0,003$ , non-infériorité unilatérale.

Dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST par le fondaparinux sodique, le risque de mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 180 est décrit au tableau 30.

**Tableau 30 Efficacité du fondaparinux sodique dans la prévention de la mortalité toutes causes confondues chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST jusqu'au jour 180 dans l'étude OASIS 5 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> n = 10 057	Énoxaparine <sup>2</sup> n = 10 021	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Jour 9	177 (1,8 %)	186 (1,9 %)	0,95 (0,77, 1,17)	0,614
Jour 14	211 (2,1 %)	242 (2,4 %)	0,87 (0,72, 1,04)	0,135
Jour 30	295 (2,9 %)	352 (3,5 %)	0,83 (0,71, 0,97)	0,022
Jour 90	460 (4,6 %)	510 (5,1 %)	0,90 (0,79, 1,02)	0,089
Jour 180	574 (5,7 %)	638 (6,4 %)	0,89 (0,80, 1,00)	0,052

<sup>1</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir le fondaparinux sodique ont reçu 2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.

<sup>2</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir l'énoxaparine sodique ont reçu 1 mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée deux fois par jour (une fois par jour lorsque la clairance de la créatinine était comprise entre 20 mL/min et 30 mL/min) pendant 2 à 8 jours ou jusqu'à ce que l'état soit stable sur le plan clinique.

Les taux d'hémorragies graves chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux sodique, par rapport à ceux traités par l'énoxaparine, sont fournis aux tableaux 6 et 7 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chez les patients subissant une ICP durant leur hospitalisation initiale, les effets relatifs du fondaparinux sodique et de l'énoxaparine sur le décès, l'IM ou l'ischémie réfractaire ou sur l'hémorragie grave au jour 9 correspondaient à ceux observés dans la population générale (voir les tableaux 31 et 32). Toutefois, chez les patients subissant une ICP, la fréquence de thrombose liée à la sonde-guide, bien que faible, a été plus élevée chez les patients traités par le fondaparinux sodique, par rapport à ceux traités par l'énoxaparine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et EFFETS INDÉSIRABLES, Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP**).

**Tableau 31 Efficacité du fondaparinux sodique selon le recours à l'ICP durant l'hospitalisation initiale jusqu'au jour 9 et jusqu'au jour 180 dans l'étude OASIS 5 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

		Fondaparinux sodique			Énoxaparine			Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
Décès/IM/IR*		n	N	%	n	N	%	
<b>Jour 9</b>	Global	579	10 057	5,8	574	10 021	5,7	1,01 (0,90, 1,13)
ICP :	Oui	305	3454	8,8	282	3435	8,2	1,08 (0,92, 1,27)
	Non	274	6597	4,2	292	6585	4,4	0,94 (0,79, 1,10)
<b>Jour 180</b>	Global	1223	10 057	12,2	1309	10 021	13,1	0,93 (0,86, 1,00)
ICP :	Oui	448	3454	13,0	438	3435	12,8	1,02 (0,89, 1,16)
	Non	775	6597	11,7	871	6585	13,2	0,88 (0,80, 0,97)
<b>Décès/IM</b>								
<b>Jour 9</b>	Global	409	10 057	4,1	412	10 021	4,1	0,99 (0,86, 1,13)
ICP :	Oui	196	3454	5,7	185	3435	5,4	1,05 (0,86, 1,29)
	Non	213	6597	3,2	227	6585	3,4	0,94 (0,78, 1,13)
<b>Jour 180</b>	Global	1042	10 057	10,4	1127	10 021	11,2	0,92 (0,84, 1,00)
ICP :	Oui	332	3454	9,6	333	3435	9,7	0,99 (0,85, 1,16)
	Non	710	6597	10,8	794	6585	12,1	0,89 (0,80, 0,98)
<b>Décès seulement</b>								
<b>Jour 9</b>	Global	177	10 057	1,8	186	10 021	1,9	0,95 (0,77, 1,17)
ICP :	Oui	37	3454	1,1	38	3435	1,1	0,97 (0,62, 1,52)
	Non	140	6597	2,1	148	6585	2,2	0,94 (0,75, 1,19)
<b>Jour 180</b>	Global	574	10 057	5,7	638	10 021	6,4	0,89 (0,80, 1,00)
ICP :	Oui	113	3454	3,3	121	3435	3,5	0,93 (0,72, 1,20)
	Non	461	6597	7,0	517	6585	7,9	0,89 (0,78, 1,01)

\* Le paramètre d'évaluation principal était composé des décès, de l'infarctus du myocarde (IM) et de l'ischémie réfractaire (IR) survenus jusqu'au jour 9, inclusivement.

**Tableau 32 Hémorragies documentées comme graves, selon le recours à l'ICP durant l'hospitalisation initiale (patients traités) pendant l'étude OASIS 5**

		Fondaparinux sodique			Énoxaparine			Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p
		n	N	%	n	N	%		
<b>Pendant le traitement<sup>1</sup></b>	<b>Global</b>	183	9979	1,8	389	9969	3,9	0,38 (0,29, 0,49)	< 0,001
ICP :	<b>Oui</b>	66	3422	1,9	165	3410	4,8	0,39 (0,29, 0,52)	
	<b>Non</b>	117	6555	1,8	224	6559	3,4	0,51 (0,41, 0,64)	
<b>Jour 9</b>	<b>Global</b>	209	9979	2,1	406	9969	4,1	0,51 (0,43, 0,60)	< 0,001

<b>ICP :</b>	<b>Oui</b>	74	3422	2,2	169	3410	5,0	0,43 (0,33, 0,57)	
	<b>Non</b>	135	6555	2,1	237	6559	3,6	0,57 (0,46, 0,70)	

<sup>1</sup> La période de traitement débute à l'instauration du médicament au moment de la répartition aléatoire et prend fin deux jours après la dernière injection.

### Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

Dans le cadre de l'étude OASIS 6, un essai à répartition aléatoire et à double insu portant sur les résultats du traitement, le fondaparinux sodique a été comparé aux soins courants (placebo ou héparine non fractionnée) chez 12 092 sujets se présentant à l'hôpital dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. La répartition aléatoire a été stratifiée selon que l'héparine non fractionnée était indiquée ou non d'après le jugement du chercheur. Un total de 5658 patients ont été inscrits dans la strate 1 et ont reçu le fondaparinux sodique (n = 2823) ou un placebo (n = 2835); 6434 patients ont été inscrits dans la strate 2 et ont reçu le fondaparinux sodique (n = 3213) ou une héparine non fractionnée (n = 3221).

**Tableau 33 Résumé des données démographiques chez les patients de l'étude OASIS 6<sup>1</sup>**

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe
Essai à répartition aléatoire, à double insu, de non-infériorité, portant sur les résultats du traitement	2,5 mg de fondaparinux par voie sous-cutanée une fois par jour jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé, dose initiale de 2,5 mg en bolus intraveineux  Soins courants Strate 1 : placebo Strate 2 : HNF 60 UI/kg en bolus intraveineux suivi de 12 UI/kg/h par perfusion pendant 24-48 heures (bolus IV seulement dans les cas d'ICP primaire)	12 092	61 (22-96)	72 % hommes 28 % femmes

<sup>1</sup> Au moment de la répartition aléatoire, environ 40 % et 14 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et < 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine entre 30 et < 50 mL/min), respectivement.

Le paramètre principal documenté regroupait le décès et la récurrence d'un infarctus du myocarde dans les 30 jours suivant la répartition aléatoire. Les résultats au jour 30 montrent que la fréquence des décès ou d'un nouvel infarctus a été de 9,7 % avec le fondaparinux sodique, par rapport à 11,1 % avec le médicament témoin (données regroupées de l'héparine non fractionnée et du placebo) ( $p = 0,008$ ), celle des décès (mortalité toutes causes confondues) de 7,8 % par rapport à 8,9 % ( $p = 0,023$ ) et celle d'un nouvel infarctus du myocarde de 2,3 %, par rapport à 2,8 % ( $p = 0,069$ ) (voir tableau 34).

**Tableau 34 Efficacité du fondaparinux sodique dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST jusqu'au jour 30 dans l'étude OASIS 6 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Population globale			Strate 1			Strate 2		
	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> n = 6036	Témoin <sup>2</sup> n = 6056	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> (IC à 95 %)	Fondaparinux sodique n = 2823	Placebo <sup>5</sup> n = 2835	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> (IC à 95 %)	Fondaparinux sodique n = 3213	UFH n = 3221	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> (IC à 95 %)
Décès ou nouvel infarctus <sup>4</sup>	584 (9,7 %)	675 (11,1 %)	0,86 (0,77, 0,96)	318 (11,3 %)	396 (14,0%)	0,80 (0,60, 0,93)	266 (8,3 %)	279 (8,7%)	0,94 (0,79, 1,11)
Décès	470 (7,8 %)	541 (8,9 %)	0,87 (0,77, 0,98)	257 (9,1 %)	321 (11,3 %)	0,80 (0,68, 0,94)	213 (6,6 %)	220 (6,8 %)	0,95 (0,79, 1,15)
Nouvel infarctus	141 (2,3 %)	172 (2,8 %)	0,81 (0,65, 1,02)	74 (2,6 %)	92 (3,2 %)	0,79 (0,58, 1,07)	67 (2,1 %)	80 (2,5 %)	0,83 (0,60, 1,15)

- <sup>1</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir le fondaparinux sodique ont reçu une injection en bolus IV de 2,5 mg suivie d'une injection sous-cutanée de 2,5 mg tous les jours jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.
- <sup>2</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir une héparine non fractionnée ont reçu une injection en bolus IV de 60 UI/kg suivie d'une perfusion de 12 UI/kg/h pendant 24 à 48 heures.
- <sup>3</sup> Le rapport des risques instantanés, le fondaparinux sodique vs l'agent de référence, a été ajusté selon le groupe de traitement et la strate.
- <sup>4</sup> Le paramètre principal regroupait le décès et un nouvel infarctus dans les 30 jours suivant la répartition aléatoire.
- <sup>5</sup> Les patients du groupe placebo n'ont pas reçu d'héparine non fractionnée comme anticoagulant.

On a observé un effet thérapeutique plus grand avec le fondaparinux sodique comparativement à l'agent témoin (héparine non fractionnée ou placebo) dans la réduction du risque de décès ou de nouvel infarctus au jour 30 (voir le tableau 34). L'effet thérapeutique observé pour les composantes concordait avec celui observé pour le paramètre regroupé global (voir le tableau 34). Après six mois de suivi, le bienfait du fondaparinux sodique s'observait encore (voir le tableau 35).

**Tableau 35 Efficacité du fondaparinux sodique dans la prévention du décès ou d'un nouvel infarctus chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST jusqu'à six mois pendant l'étude OASIS 6 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Population globale			Strate 1			Strate 2		
	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> n = 6036	Témoin <sup>2</sup> n = 6056	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> (IC à 95 %)	Fondaparinux sodique n = 2823	Placebo <sup>4</sup> n = 2835	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> (IC à 95 %)	Fondaparinux sodique n = 3213	HNF <sup>2</sup> n = 3221	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> (IC à 95 %)
Jour 9	443 (7,3 %)	536 (8,9 %)	0,82 (0,73, 0,93)	240 (8,5 %)	314 (11,1 %)	0,76 (0,64, 0,90)	203 (6,3 %)	222 (6,9 %)	0,91 (0,75, 1,10)
Jour 30	584 (9,7 %)	675 (11,1 %)	0,86 (0,77, 0,96)	318 (11,3 %)	396 (14,0 %)	0,80 (0,69, 0,93)	266 (8,3 %)	279 (8,7 %)	0,94 (0,79, 1,11)
Jour 90	683 (11,3 %)	796 (13,1 %)	0,85 (0,77, 0,94)	369 (13,1 %)	441 (15,6 %)	0,83 (0,72, 0,95)	314 (9,8 %)	355 (11,0 %)	0,87 (0,75, 1,02)

Jour 180	756 (12,5 %)	855 (14,1 %)	0,88 (0,79, 0,97)	414 (14,7 %)	469 (16,5 %)	0,87 (0,77, 1,00)	342 (10,6 %)	386 (12,0 %)	0,87 (0,75, 1,01)
----------	-----------------	-----------------	----------------------	--------------	-----------------	----------------------	-----------------	-----------------	----------------------

<sup>1</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir le fondaparinux sodique ont reçu une injection en bolus IV de 2,5 mg suivie d'une injection sous-cutanée de 2,5 mg tous les jours jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.

<sup>2</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir une héparine non fractionnée ont reçu une injection en bolus IV de 60 UI/kg suivie d'une perfusion de 12 UI/kg/h pendant 24 à 48 heures.

<sup>3</sup> Le rapport des risques instantanés, le fondaparinux sodique vs l'agent de référence, a été ajusté selon le groupe de traitement et la strate.

<sup>4</sup> Les patients du groupe placebo n'ont pas reçu d'héparine non fractionnée comme anticoagulant.

Dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST par le fondaparinux sodique, le risque de mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 180 est décrit dans le tableau 36.

**Tableau 36 Efficacité du fondaparinux sodique dans la prévention du décès documenté (mortalité toutes causes confondues) chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, jusqu'à six mois, pendant l'étude OASIS 6 (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Population globale			Strate 1			Strate 2		
	Fondaparinux sodique <sup>1</sup> n = 6036	Témoin <sup>2</sup> n = 6056	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> s <sup>3</sup> (IC à 95 %)	Fondaparinux sodique n = 2823	Placebo <sup>4</sup> n = 2835	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> s <sup>3</sup> (IC à 95 %)	Fondaparinux sodique n = 3213	HNF n = 3221	Rapport des risques instantanés <sup>3</sup> s <sup>3</sup> (IC à 95 %)
Jour 9	368 (6,1 %)	426 (7,0 %)	0,86 (0,75, 0,99)	202 (7,2 %)	252 (8,9 %)	0,80 (0,66, 0,96)	166 (5,2 %)	174 (5,4 %)	0,95 (0,77, 1,17)
Jour 30	470 (7,8 %)	541 (8,9 %)	0,87 (0,77, 0,98) <sup>6</sup>	257 (9,1 %)	321 (11,3 %)	0,80 (0,68, 0,94)	213 (6,6 %)	220 (6,8 %)	0,95 (0,79, 1,15)
Jour 90	545 (9,0 %)	634 (10,5 %)	0,86 (0,76, 0,96)	301 (10,7 %)	354 (12,5 %)	0,85 (0,73, 0,99)	244 (7,6 %)	280 (8,7 %)	0,86 (0,72, 1,02)
Jour 180	599 (9,9 %)	675 (11,1 %)	0,88 (0,79, 0,99)	336 (11,9 %)	375 (13,2 %)	0,89 (0,77, 1,04)	263 (8,2 %)	300 (9,3 %)	0,87 (0,73, 1,02)

<sup>1</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir le fondaparinux sodique ont reçu une injection en bolus IV de 2,5 mg suivie d'une injection sous-cutanée de 2,5 mg tous les jours jusqu'à concurrence de 8 jours ou jusqu'à l'obtention du congé.

<sup>2</sup> Les patients répartis au hasard pour recevoir une héparine non fractionnée ont reçu une injection en bolus IV de 60 UI/kg suivie d'une perfusion de 12 UI/kg/h pendant 24 à 48 heures.

<sup>3</sup> Le rapport des risques instantanés, le fondaparinux sodique vs l'agent de référence, a été ajusté selon le groupe de traitement et la strate.

<sup>4</sup> Les patients du groupe placebo n'ont pas reçu d'héparine non fractionnée comme anticoagulant.

Les résultats pour le paramètre principal (décès ou nouvel infarctus) au jour 30, selon la stratégie de reperfusion, sont décrits dans le tableau 37.

**Tableau 37 Efficacité du fondaparinux sodique dans la prévention du décès ou d'un nouvel infarctus documenté chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST jusqu'au jour 30 dans l'étude OASIS 6, selon la stratégie de reperfusion initiale (Tous les patients répartis de façon aléatoire)**

Paramètre	Fondaparinux sodique (n = 6036)	Témoin (n = 6056)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
<b>Population globale (paramètre principal)</b>	584 (9,7 %)	675 (11,1 %)	0,86 (0,77, 0,96) <sup>1</sup>
<b>Stratégie de reperfusion</b>			
Aucune reperfusion	176/1452 (12,1 %)	211/1405 (15,0 %)	0,79 (0,65, 0,97)
Agent thrombolytique	295/2695 (10,9 %)	373/2742 (13,6 %)	0,79 (0,68, 0,93)
- Sélectif de la fibrine	50/425 (11,8 %)	54/443 (12,2 %)	0,98 (0,67, 1,44)
- Non sélectif de la fibrine	244/2267 (10,8 %)	318/2298 (13,8 %)	0,77 (0,65, 0,90)
ICP primaire	113/1889 (6,0 %)	91/1909 (4,8 %)	1,26 (0,96, 1,66)
Patients recevant des agents thrombolytiques ou n'ayant pas été soumis à la reperfusion <sup>2</sup>			
Population totale	471/4147 (11,4 %)	584/4147 (14,1 %)	0,80 (0,70, 0,90)
- Strate 1 <sup>3</sup>	318/2813 (11,3 %)	395/2828 (14,0 %)	0,80 (0,69, 0,92)
- Strate 2 <sup>4</sup>	153/1334 (11,5 %)	189/1319 (14,3 %)	0,79 (0,64, 0,98)

1 Valeur *p*, par rapport au médicament témoin : 0,008

2 Patients non soumis à une ICP primaire

3 Héparine non fractionnée non indiquée

4 Héparine non fractionnée indiquée

Les taux d'hémorragies graves chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par le fondaparinux sodique, par rapport au médicament témoin (HNF ou placebo) sont décrits dans le tableau 9 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les résultats pour les hémorragies graves, selon la stratégie de reperfusion initiale, sont décrits dans le tableau 38.

**Tableau 38 Hémorragies graves observées pendant l'étude OASIS 6, selon la stratégie de reperfusion initiale (Patients traités)**

Paramètre	Fondaparinux sodique	Témoin	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
<b>Pendant le traitement</b>			
<b>Population globale</b>	99/5954 (1,7)	120/5947 (2,0)	0,82 (0,63, 1,07)
<b>Stratégie de reperfusion</b>			
Aucune reperfusion	16/1415 (1,1)	24/1367 (1,8)	0,64 (0,34, 1,20)
Agent thrombolytique	47/2676 (1,8)	66/2711 (2,4)	0,72 (0,49, 1,04)
- Sélectif de la fibrine	10/420 (2,47)	18/443 (4,2)	0,58 (0,27, 1,26)
- Non sélectif de la fibrine	37/2253 (1,6)	48/2277 (2,1)	0,77 (0,50, 1,18)

ICP primaire	36/1863 (1,9)	30/1869 (1,6)	1,21 (0,74, 1,96)
Patients recevant des agents thrombolytiques ou n'ayant pas été soumis à la reperfusion <sup>1</sup>			
Population totale	63/4091 (1,5)	90/4078 (2,2)	0,69 (0,50, 0,95)
- Strate 1 <sup>2</sup>	40/2802 (1,4)	53/2813 (1,9)	0,75 (0,50, 1,13)
- Strate 2 <sup>3</sup>	23/1289 (1,8)	37/1265 (2,9)	0,61 (0,36, 1,02)
<b>Jour 9</b>			
<b>Population totale</b>	104/5954 (1,7)	128/5947 (2,1)	0,81 (0,62, 1,05)
<b>Stratégie de reperfusion</b>			
Aucune reperfusion	17/1415 (1,2)	24/1367 (1,8)	0,68 (0,36, 1,26)
Agent thrombolytique	47/2676 (1,8)	73/2711 (2,7)	0,65 (0,45, 0,93)
- Sélectif de la fibrine	10/420 (2,4)	18/433 (4,2)	0,58 (0,27, 1,26)
- Non sélectif de la fibrine	37/2253 (1,6)	55/2277 (2,4)	0,67 (0,44, 1,01)
ICP primaire	40/1863 (2,1)	31/1869 (1,7)	1,30 (0,81, 2,08)
Patients recevant des agents thrombolytiques ou n'ayant pas été soumis à la reperfusion <sup>1</sup>			
Population totale	64/4091 (1,6)	97/4078 (2,4)	0,65 (0,47, 0,89)
- Strate 1 <sup>2</sup>	39/2802 (1,4)	58/2813 (2,1)	0,67 (0,45, 1,00)
- Strate 2 <sup>3</sup>	25/1289 (1,9)	39/1265 (3,1)	0,63 (0,38, 1,03)

<sup>1</sup> Patients non soumis à une ICP primaire

<sup>2</sup> Héparine non fractionnée non indiquée

<sup>3</sup> Héparine non fractionnée indiquée

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Effet sur la thrombose dans les modèles animaux

Le fondaparinux exerce une puissante activité antithrombotique reliée à la dose dans divers modèles de thrombose expérimentale.

L'activité inhibitrice varie selon la nature du stimulus thrombotique et l'emplacement du thrombus, c'est-à-dire une veine (force de cisaillement faible) ou une artère (force de cisaillement élevée).

L'activité antithrombotique est généralement obtenue à une concentration inférieure à celle requise pour saturer l'ATIII plasmatique, sauf dans la prévention de la thromboembolie induite par la thromboplastine, qui requiert une dose très supérieure à celle nécessaire pour saturer l'antithrombine III. La durée de l'activité antithrombotique est en rapport avec celle de l'activité antifacteur Xa.

### Pharmacologie de l'innocuité

#### **Le fondaparinux sodique**

- N'a produit aucun effet significatif sur le système nerveux central;

- N'a eu aucune influence sur le poids corporel, la température corporelle ni la motilité gastro-intestinale;
- N'a eu aucun effet notable sur l'équilibre électrolytique;
- N'a entraîné aucun changement important dans les paramètres cardiovasculaires et respiratoires;
- N'a eu aucun effet sur le temps de coagulation, défini comme le temps de céphaline activé et le temps de Quick (Voir **PRÉCAUTIONS, Épreuves de la coagulation**), sur les numérations globulaires, sur le taux d'hémoglobine, ni sur l'hématocrite chez les animaux;
- A eu peu d'effet sur le saignement dans le modèle de saignement sous-dermique chez le rat et le modèle de saignement à l'oreille chez le lapin, et ce, à des doses 25 fois supérieures à la dose produisant la saturation de l'antithrombine III (0,8 mg/kg);
- Ne s'est pas lié au facteur plaquettaire humain 4 (contrairement à l'héparine) et n'a entraîné aucune réaction croisée avec le sérum de patients atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine.
- N'a eu aucune influence sur le métabolisme lipidique par stimulation de l'activité de la triglycéride lipase chez le rat (contrairement à l'héparine).

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

L'administration s.c. ou i.v. d'une dose unique de 40 mg/kg était bien tolérée chez la souris, chez le rat et chez le singe. On n'a observé aucun effet léthal. Cette dose est environ 1200 fois supérieure à la dose recommandée chez l'humain.

### **Toxicité à long terme**

Des études toxicologiques ont été menées chez le rat et chez le singe avec l'administration de doses quotidiennes multiples de 0,4 mg/kg, 2 mg/kg et 10 mg/kg de fondaparinux, représentant approximativement 12, 60 et 300 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain.

Dans les études, la toxicité du fondaparinux était faible et le fondaparinux a surtout eu pour effet d'accentuer l'hémorragie consécutive à un traumatisme.

Un petit nombre d'animaux sont morts à la suite d'hémorragies et d'hématomes, attribués surtout aux traumatismes répétés des injections et à l'activité pharmacologique du fondaparinux.

Lors d'études chez le singe, on a observé également des hématomes de grande taille aux points de manipulation des animaux, ainsi qu'aux points de prélèvement du sang et d'injection d'anesthésique.

### **Carcinogénèse**

Le potentiel cancérigène du fondaparinux n'a fait l'objet d'aucune étude de longue durée chez l'animal.

### **Mutagenèse**

Aucune activité mutagène du fondaparinux n'a été révélée que ce soit par le test d'Ames *in vitro* ou par le test de mutation génique avec cellules de lymphome de souris (L5178Y/TK<sup>+/-</sup>). De même, ni le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains ni le test de synthèse

d'ADN non programmée dans les hépatocytes chez le rat ni le test *in vivo* du micronoyau chez le rat n'ont révélé d'activité clastogène.

### **Reproduction et effets tératogènes**

Des doses de fondaparinux pouvant atteindre 10 mg/kg/jour (dose équivalant à 280 fois la dose quotidienne chez l'humain) n'ont pas affecté les paramètres de reproduction étudiés : taux d'accouplement et taux de fertilité chez le rat; gestation chez la rate et la lapine; développement embryonnaire et fœtal, mise bas, lactation, viabilité et croissance des nouveau-nés chez la rate; comportement et reproduction de la génération F1 et développement fœtal de la génération F2 chez le rat.

Les principales observations en rapport avec le traitement étaient des hématomes et une hémorragie au point d'injection. Le seul autre événement en rapport avec le traitement était la mort due à un hématome et à des altérations aux niveaux hépatique et pulmonaire.

On a observé chez la rate un passage très limité du fondaparinux dans le placenta, ainsi qu'une excrétion très faible dans le lait.

## RÉFÉRENCES

1. Boneu B, Necciari J, Cariou R, Sie P, Gabaig AM, Kieffer G *et al.* Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost.* 1995; 74(6):1468-1473.
2. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F *et al.* Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349(18):1695- 1702.
3. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Influence of the duration of fondaparinux sodium prophylaxis in preventing venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(2):383-384.
4. Lormeau JC, Herault JP. The effect of the synthetic pentasaccharide SR 90107/ORG 31540 on thrombin generation ex vivo is uniquely due to ATIII-mediated neutralization of factor Xa. *Thromb Haemost.* 1995; 74(6):1474-1477.
5. Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Barzu T, van Dinther TG, Visser A *et al.* Determination of the anti-factor Xa activity of the synthetic pentasaccharide SR 90107A/ORG 31540 and of two structural analogues. *Thromb Res.* 1997; 85(1):67-75.
6. Lormeau JC, Herault JP, Herbert JM. Antithrombin-mediated inhibition of factor VIIa-tissue factor complex by the synthetic pentasaccharide representing the heparin binding site to antithrombin. *Thromb Haemost.* 1996; 76(1):5-8.
7. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al.* Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-1476.
8. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al.* OASIS- 6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1519-30.
9. MONOGRAPHIE DE PRODUIT ARIXTRA® (solution injectable de fondaparinux sodique) à 2,5 mg/0,5 mL, 5,0 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL, 10,0 mg/0,8 mL peut être trouvée sur [www.gsk.ca](http://www.gsk.ca). Dernière révision : 11 juin 2013.

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### **Pr SOLUTION INJECTABLE DE FONDAPARINUX SODIQUE**

2,5 mg/0,5 mL, 5,0 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL et 10,0 mg/0,8 mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la Solution injectable de fondaparinux sodique et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Solution injectable de fondaparinux sodique. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

La Solution injectable de fondaparinux sodique est un antithrombotique synthétique (anticoagulant). Les antithrombotiques aident à prévenir la formation de caillots sanguins. La Solution injectable de fondaparinux sodique est administré pour :

- prévenir les thromboembolies veineuses (caillots sanguins dans les vaisseaux des jambes ou des poumons) pendant une période allant jusqu'à un mois suivant intervention chirurgicale orthopédique des membres inférieurs (fracture de la hanche, chirurgie du genou ou arthroplastie de la hanche);
- prévenir les thromboembolies veineuses (caillots sanguins dans les vaisseaux des jambes ou des poumons) chez les patients subissant une chirurgie à l'abdomen;
- traiter la thrombose veineuse profonde aiguë (caillots sanguins dans une veine profonde des jambes) et l'embolie pulmonaire aiguë (caillots sanguins dans les vaisseaux pulmonaires);
- traiter l'angor instable ou l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (douleur thoracique intense et un type de crise cardiaque);
- traiter l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (crise cardiaque grave).

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Il est important de fournir à votre médecin des renseignements exacts sur toute maladie grave passée ou toute condition médicale actuelle, car celles-ci

##### Les effets de ce médicament :

La Solution injectable de fondaparinux sodique contient un produit de synthèse fabriqué en laboratoire, le fondaparinux sodique, qui inhibe de façon spécifique un facteur de la coagulation et qui joue un rôle important dans la coagulation sanguine. Il aide à prévenir la formation de caillots sanguins nuisibles (thromboses) dans les vaisseaux et s'avère utile pour dissoudre les caillots existants.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas la Solution injectable de fondaparinux sodique si :

- vous êtes allergique au fondaparinux sodique ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous présentez une thrombopénie (un nombre anormalement petit de plaquettes dans le sang) associé à une analyse de laboratoire positive pour la protéine protectrice antiplaquettaire en présence de fondaparinux sodique (consultez votre médecin);
- vous saignez excessivement;
- vous avez une infection bactérienne du cœur.

##### L'ingrédient médicinal est :

le fondaparinux sodique

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

une solution isotonique de chlorure de sodium et de l'eau pour injection. Contient aussi de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (pH compris entre 5,5 et 8).

##### Les formes posologiques sont :

La Solution injectable de fondaparinux sodique est une solution pour injection présentée dans une seringue préremplie stérile, munie d'un dispositif de protection actif de l'aiguille pour éviter toute blessure par l'aiguille après l'utilisation.

Emballage de 10 seringues :

Seringues unidoses préremplies contenant 2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL ou 10 mg/0,8 mL de fondaparinux.

#### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Certains médicaments peuvent modifier l'action de la Solution injectable de fondaparinux sodique ou inversement. Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments, y compris les médicaments en vente libre comme l'acide acétylsalicylique (ASPIRIN®), que vous avez pris

pourraient influencer sur les effets de la Solution injectable de fondaparinux sodique.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser la Solution injectable de fondaparinux sodique si :**

- vous pesez moins de 50 kg ou avez 65 ans ou plus.
- avant de commencer le traitement, il est nécessaire que vous indiquiez à votre médecin si vous avez souffert ou si vous souffrez actuellement de l'un des troubles ci-dessous :
  - vous êtes allergique au latex;
  - vous avez une infection bactérienne du cœur;
  - vous saignez excessivement;
  - vous présentez un risque d'hémorragie (saignement non maîtrisé) dû, par exemple :
    - à un ulcère d'estomac;
    - à un trouble de la coagulation du sang;
    - à un épisode récent d'hémorragie intracrânienne;
  - vous avez subi récemment une intervention chirurgicale au cerveau, à la colonne vertébrale ou à l'œil;
  - vous avez une maladie du foie;
  - vous avez une maladie du rein.

**Grossesse et allaitement**

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, pour qu'il puisse évaluer les risques pour vous et pour l'enfant.

**Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de la Solution injectable de fondaparinux sodique n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 17 ans.

**Conformez-vous exactement aux instructions de votre médecin ou de votre infirmière. Administrez-vous uniquement les injections prescrites et ce, pendant toute la période indiquée par votre médecin.**

récemment, que vous prenez actuellement ou que vous avez l'intention de prendre, parce que ces médicaments peuvent affecter le processus de coagulation sanguine. Si vous consultez un autre médecin ou un dentiste pendant le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique, vous devez informer ces professionnels de la santé que vous êtes sous traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

La Solution injectable de fondaparinux sodique est un médicament d'ordonnance et il doit être utilisé conformément aux directives de votre médecin. La Solution injectable de fondaparinux sodique est administrée par une injection sous la peau (sous-cutanée) dans un pli de la peau de la partie inférieure de l'abdomen. Le mode d'injection est détaillé ci-dessous. N'injectez pas la Solution injectable de fondaparinux sodique dans le muscle (voie intramusculaire).

Pendant l'hospitalisation, votre médecin ou une infirmière vous administrera la première injection. Après votre retour à la maison, il se pourrait que vous ayez besoin de poursuivre le traitement par les injections de fondaparinux sodique pendant quelques jours.

**Pour la prévention des caillots de sang suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale :**

La dose usuelle de Solution injectable de fondaparinux sodique est de 2,5 mg une fois par jour.

**Pour le traitement des caillots de sang :**

La dose usuelle de Solution injectable de fondaparinux sodique est 5 mg (poids corporel < 50 kg), 7,5 mg (poids corporel 50-100 kg) ou 10 mg (poids corporel > 100 kg) une fois par jour.

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### Pour le traitement des crises cardiaques ou de l'angor sévère :

La dose usuelle de Solution injectable de fondaparinux sodique est 2,5 mg une fois par jour.

Vous devez continuer le traitement par la Solution injectable de fondaparinux sodique aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit, car le fondaparinux sodique diminue le risque d'apparition de troubles graves.

Conformez-vous exactement aux instructions de votre médecin pour utiliser la Solution injectable de fondaparinux sodique. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La seringue de Solution injectable de fondaparinux sodique comporte les éléments suivants :

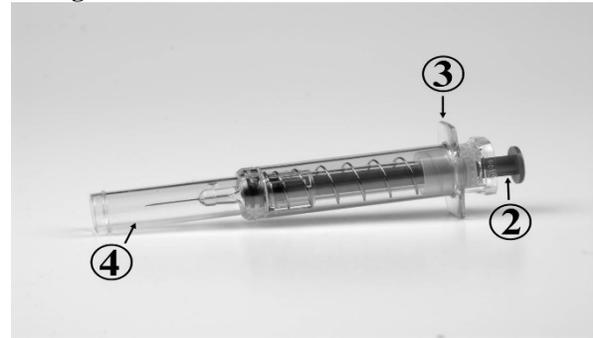
1. Protecteur d'aiguille rigide
2. Piston
3. Ailettes pour les doigts
4. Manchon protecteur



### Seringue AVANT L'UTILISATION



### Seringue APRÈS L'UTILISATION



**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

**Instructions pour l'auto-injection du fondaparinux sodique :**

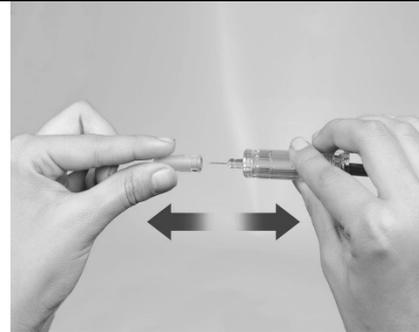
1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Séchez-les avec une serviette. L'administration du médicament à domicile ne demande aucune préparation. La seringue est préremplie avec la dose exacte prescrite. N'appuyez pas sur le piston avant l'injection.
2. Adoptez une position confortable, assise ou couchée. Choisissez une zone dans la partie inférieure de l'abdomen, à 5 centimètres sous le nombril (figure A). Changez (alternez) entre utiliser le côté gauche et le côté droit de la partie inférieure de l'abdomen à chaque injection. S'il n'est pas possible de faire l'injection dans la peau de l'abdomen ou si vous avez des questions, consultez votre infirmière ou votre médecin pour obtenir ses instructions.



**Figure A**

3. Nettoyez la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

4. Retirez le protecteur d'aiguille rigide en le tirant en ligne droite (figure B) et jetez-le. **Pour prévenir l'infection, ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.** La présence d'une petite bulle d'air dans la seringue est normale. Ne tentez pas d'éliminer cette bulle d'air avant de faire l'injection, pour éviter de perdre de la solution.



**Figure B**

5. Pincez délicatement la peau préalablement nettoyée pour former un pli. Tenez le pli entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection (figure C).



**Figure C**

6. Tenez fermement la seringue de l'autre main en utilisant les ailettes. Enfoncez toute l'aiguille directement dans le pli de haut en bas (suivant un angle droit de 90 °) (figure D).



	<b>Figure D</b>
<p>7. Injectez tout le contenu de la seringue en appuyant à fond sur le piston (figure E).</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Figure E</b></p>
<p>8. Retirez la seringue du point d'injection en gardant votre doigt sur le piston.</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Figure F</b></p>
<p>9. Orientez l'aiguille loin de vous et des autres et activez le manchon de sécurité en appuyant fermement sur le piston. Le manchon protecteur couvrira automatiquement l'aiguille et un déclic confirmant l'activation du manchon se fera entendre.</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Figure G</b></p>
<p>Jetez la seringue usagée dans un contenant approprié comme le médecin ou l'infirmière vous l'a montré.</p>	
<p>Suivez les instructions que votre infirmière ou votre médecin vous a données sur la bonne manière d'éliminer les seringues et les aiguilles usagées. Il est possible que des lois existent en matière d'élimination des seringues et des aiguilles usagées et des contenants d'élimination.</p>	
<p><b>REMARQUE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dispositif de sécurité ne peut être activé qu'une fois que la seringue a été vidée.</li> <li>• L'activation du dispositif de sécurité doit être faite uniquement après avoir retiré l'aiguille de la peau du patient.</li> <li>• Ne remplacez pas le manchon de l'aiguille après l'injection.</li> <li>• Le dispositif de sécurité ne doit pas être stérilisé.</li> <li>• L'activation du dispositif de sécurité peut causer des éclaboussures minimales de liquide. Pour une sécurité optimale, activez le dispositif en l'orientant vers le bas et loin de vous et des autres.</li> </ul>	

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### **Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de Solution injectable de fondaparinux sodique, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Ne doublez JAMAIS la dose pour compenser un oubli. En cas de doute, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien avant de prendre une décision.

Si vous arrêtez le traitement plus tôt que stipulé par votre médecin, vous vous exposez à un risque de formation d'un caillot sanguin dans une veine de votre jambe ou dans un de vos poumons. Vous devez communiquer avec votre médecin ou avec votre pharmacien avant d'arrêter le traitement pour quelque raison que ce soit.

### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

La Solution injectable de fondaparinux sodique contribue à prévenir la formation de caillots sanguins chez la plupart des patients traités par ce médicament. Cependant, comme tous les médicaments, le fondaparinux sodique peut avoir des effets indésirables chez certaines personnes.

L'effet secondaire le plus fréquent pouvant survenir chez jusqu'à une personne sur 10 est le saignement. Tout saignement peut s'avérer grave. Communiquez avec votre médecin sans délai si vous présentez un saignement. D'autres effets secondaires fréquents sont l'œdème (enflure) et l'insomnie (troubles du sommeil).

Les effets secondaires peu fréquents pouvant survenir chez jusqu'à une personne sur 100 sont : céphalées (maux de tête), nausées (haut-le-cœur), vomissements, éruption cutanée, démangeaison, suintement de la plaie, troubles de la coagulation du sang, faible nombre de plaquettes et fièvre.

Les effets secondaires rares pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1000 comprennent : anxiété, confusion, étourdissement, toux, indigestion, douleur abdominale, constipation, diarrhée, réactions cutanées au point d'injection (irritation légère, douleur, ecchymose et rougeur), fatigue et bouffées vasomotrices (rougeur du

visage et du cou), somnolence (endormissement), vertige (sensation que tout tourne), dyspnée (essoufflement), fatigue, et syncope (perte de conscience).

Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez tout effet indésirable qui n'est pas mentionné ici.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Faible nombre de globules rouges pouvant causer de la fatigue, de la faiblesse, de l'essoufflement et une sensation de malaise généralisé	√		
	Saignement (p. ex., d'une plaie chirurgicale, ecchymose, présence de sang dans l'urine et dans les selles, ulcère existant de l'estomac, saignement du nez, etc.)		√	
	Ecchymoses (bleus) qui se relient les unes aux autres	√		
	Infection urinaire (douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, besoin fréquent d'uriner)		√	
Peu fréquent	Problèmes de foie (symptômes incluant nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée et fatigue inhabituelle)		√	

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>			
Infection de la plaie chirurgicale (suintement de liquide, enflure autour de la plaie)		√	
Réactions allergiques telles éruption cutanée ou démangeaison, enflure (généralement de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge) pouvant causer une difficulté à respirer ou à avaler, ou effondrement			√ immédiatement
Baisse du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant causer une faiblesse musculaire et des crampes		√	
Baisse de la tension artérielle (si elle a été mesurée) pouvant donner lieu à une sensation de tête légère, un étourdissement ou un évanouissement		√	
Douleur à la poitrine		√	
Douleur aux jambes		√	

La Solution injectable de fondaparinux sodique peut également occasionner des effets secondaires ne pouvant être diagnostiqués que par votre professionnel de la santé et pouvant nécessiter des tests sanguins, par exemple : une baisse ou une augmentation du nombre de plaquettes (cellules sanguines nécessaires à la coagulation du sang), coagulation sanguine anormale (trouble de la coagulation) ou hémorragie du cerveau ou des organes internes.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de la Solution injectable de fondaparinux sodique, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Vous devez conserver la Solution injectable de fondaparinux sodique à une température comprise entre 15 et 30 °C. Ne le congélez pas.

Gardez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas la Solution injectable de fondaparinux sodique dans les cas suivants :

- après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage;
- si la solution contient des particules ou est décolorée;
- si la seringue est endommagée;
- si vous avez ouvert la seringue mais n'avez pas l'intention d'injecter le médicament immédiatement.

Vous devez jeter les seringues inutilisées de manière sécuritaire.

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

**REMARQUE :** Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

#### Détenteur du DIN:

**Dr. Reddy's Laboratories Limited**  
Bachupally – 500 090 INDE.  
1-855-845-1739

#### Importateur/Distributeur canadien :

**Innomar Strategies Inc.**  
3470 Superior Court  
Oakville (Ontario) L6L 0C4  
CANADA

Ce dépliant a été rédigé par Dr. Reddy's Laboratories Limited.

**Dernière révision : le 3 novembre 2014**