MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrARIXTRA MD

Solution injectable de fondaparinux sodique

2,5 mg/0,5 ml
5,0 mg/0,4 ml
7,5 mg/0,6 ml
10,0 mg/0,8 ml

Classification ATC : B01AX05

Antithrombotique synthétique

Pour administration intraveineuse ou sous-cutanée

Aspen Pharmacare Canada Inc
8- 1155 North Service Road West
Oakville, ON
L6M 3E3

Date d'approbation initiale :
Le 19 juillet 2002

Date de préparation :
Le 19 juillet 2019

Nº de contrôle : 225665

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES **2**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ **4**

1 INDICATIONS **4**
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS **4**

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION **5**
3.1 Considérations posologiques 5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique 6
3.3 Administration 8
3.4 Dose oubliée 9

4 SURDOSAGE **9**

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT **9**

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS **10**
6.1 Populations particulières 15
6.1.1 Femmes enceintes 15
6.1.2 Allaitement 16
6.1.3 Enfants 16
6.1.4 Personnes âgées 16

7 EFFETS INDÉSIRABLES **16**
7.1 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques 16
7.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché 31

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES **32**
8.1 Interactions médicament-médicament 32
8.2 Interactions médicament-aliment 32
8.3 Interactions médicament-plante médicinale 32
8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 32

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE **32**
9.1 Mode d'action 32
9.2 Pharmacodynamique 33
9.3 Pharmacocinétique 34

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT **36**

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION **36**

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES **37**

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES **37**

13 ESSAIS CLINIQUES **38**

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 56
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 58

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ARIXTRA[MD] (solution injectable de fondaparinux sodique) est indiqué 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 associée à 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 17 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada .

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : ARIXTRA[MD] doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés à cause du risque d'hémorragie.

2 CONTRE-INDICATIONS

ARIXTRA[MD] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

- Thrombopénie accompagnée d'un test *in vitro* positif pour les anticorps antiplaquettaires en présence de fondaparinux sodique.
- Saignement actif important sur le plan clinique.
- Endocardite bactérienne aiguë.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Utilisation chez les insuffisants rénaux
Le risque d'hémorragie augmente à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave. ARIXTRA[MD] doit être administré 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, ARIXTRA[MD] ne doit pas être administré, ou si le médecin juge que le bienfait l'emporte sur le risque, ARIXTRA[MD] ne devrait être administré qu'avec prudence.

On doit procéder périodiquement à une évaluation de la fonction rénale chez les patients traités par ARIXTRA[MD]. 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 ARIXTRA[MD], 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 d'ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD]. 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 enfants
Santé Canada n'a autorisé aucune indication chez les enfants (<17 ans).

Utilisation chez les patients âgés
Utiliser ARIXTRA[MD] avec prudence chez les patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées, et EFFETS INDÉSIRABLES, Personnes âgées).

Utilisation chez les patients de faible poids corporel
Il convient d'utiliser ARIXTRA[MD] avec prudence chez les patients ayant un poids corporel < 50 kg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Faible poids corporel).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique
La dose recommandée d'ARIXTRA[MD] (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 d'ARIXTRA[MD] dans les 18 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. **L'administration d'ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] est de 7 ± 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 d'ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] est de 5 à 9 jours, mais peut atteindre 10 jours.

Traitement des TVP et EP
La dose recommandée d'ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] pendant une durée atteignant 26 jours à un petit nombre de patients a été bien tolérée.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST
La dose recommandée d'ARIXTRA^{MD} 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 ARIXTRA^{MD}, on doit administrer un antithrombotique efficace, par exemple une héparine non fractionnée (HNF), comme traitement d'appoint durant l'ICP, selon la pratique courante, et on doit évaluer le risque d'hémorragie, en tenant compte notamment de l'intervalle depuis la dernière dose d'ARIXTRA^{MD} (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 d'ARIXTRA^{MD} 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 ARIXTRA^{MD} 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 ARIXTRA^{MD} 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 d'ARIXTRA^{MD} est de 2,5 mg une fois par jour. La première dose d'ARIXTRA^{MD} 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.

ARIXTRA^{MD} ne doit pas être administré 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). ARIXTRA^{MD} est indiqué 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 ARIXTRA^{MD}, on doit administrer un antithrombotique efficace, par exemple une héparine non fractionnée (HNF), comme traitement d'appoint durant l'ICP, selon la pratique courante, et on doit évaluer le risque d'hémorragie, en tenant compte notamment de l'intervalle depuis la dernière dose d'ARIXTRA^{MD} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de thrombose liée à la sonde-guide durant l'ICP, et Hémorragie).

On dispose de peu de données 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 5 000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de 4,1 % (2/49). Chez les patients ayant subi

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

une ICP non primaire dans les 6 à 24 heures après la dernière dose de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8 000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de2 % (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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (<17 ans) (voir Indications, Enfants).

3.3 Administration

ARIXTRA^{MD} doit être utilisé 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 :
ARIXTRA^{MD} doit être injecté par voie sous-cutanée seulement. **Ne pas injecter ARIXTRA^{MD} 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 ARIXTRA^{MD}, 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 ARIXTRA^{MD} 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 ARIXTRA^{MD} est ajouté au minisac de solution saline à 0,9 %, il doit être immédiatement administré par perfusion, mais peut être entreposé à une température comprise entre 15 et 30 ºC

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 ARIXTRA[MD] à d'autres produits médicinaux.

3.4 Dose oubliée

Ne jamais injecter une double dose pour compenser pour l'oubli de doses individuelles. La prise en charge dépend du jugement clinique.

4 SURDOSAGE

L'hémorragie est le principal signe clinique de surdosage.

En cas de surdosage d'ARIXTRA[MD] (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 d'ARIXTRA[MD] (fondaparinux sodique).

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
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, eau pour injection et, si nécessaire, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH
Intraveineuse	Solution injectable/ 2,5 mg/0,5 mL	

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

La solution injectable stérile ARIXTRA[MD] (fondaparinux sodique) pour l'administration sous-cutanée et intraveineuse se présente dans les concentrations et les emballages suivants :

Emballages de 10 seringues :
ARIXTRA[MD] 2,5 mg dans des seringues unidoses préremplies de 0,5 ml, munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec dispositif de protection automatique de l'aiguille et piston bleu.

ARIXTRA[MD] 5 mg* dans des seringues unidoses préremplies de 0,4 ml, munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec dispositif de protection automatique de l'aiguille et piston orange.

ARIXTRA[MD] 7,5 mg dans des seringues unidoses préremplies de 0,6 ml, munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec dispositif de protection automatique de l'aiguille et piston magenta.

ARIXTRA[MD] 10 mg* dans des seringues unidoses préremplies de 0,8 ml, munies d'une aiguille de ½ pouce de calibre 27 avec dispositif de protection automatique de l'aiguille et 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.

** Ces concentrations ne sont pas offertes sur le marché canadien.*

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités
ARIXTRA[MD] (fondaparinux sodique) doit être administré uniquement par la voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV). **Il ne faut pas administrer ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] 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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 d'ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD], 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 ARIXTRA[MD] et de 0 % chez ceux recevant une héparine non fractionnée. L'emploi d'ARIXTRA[MD] 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).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'ioération d'une machine dangereuse.

Hématologique
Hémorragie
Comme d'autres agents antithrombotiques, ARIXTRA[MD] doit être utilisé 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

On s'attend à ce 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)
On doit 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 ARIXTRA^{MD}. S'il est nécessaire de coadministrer 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 d'ARIXTRA^{MD} 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
ARIXTRA^{MD} doit être employé 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^3, on doit cesser d'administrer ARIXTRA^{MD}. ARIXTRA^{MD} 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 ARIXTRA^{MD} à la suite de toute chirurgie lourde. Lors des essais cliniques menés chez des patients subissant une chirurgie orthopédique ou abdominale, 3,0 % des patients recevant 2,5 mg d'ARIXTRA^{MD} ont présenté une thrombopénie modérée (numération plaquettaire comprise entre 50 000/mm^3 et 100 000/mm^3) et 0,2 % des patients ont présenté une thrombopénie grave (numération plaquettaire inférieure à 50 000/mm^3) dans le cadre des essais cliniques périopératoires.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD].

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 d'ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] exige une grande prudence.

Surveillance, essais de laboratoire et épreuves de coagulation
Les normes internationales de mesure de l'activité de l'héparine ou des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) 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 HBPM.

À la dose de 2,5 mg, ARIXTRA[MD] 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. Lorsqu'ARIXTRA[MD] est administré à la dose prophylactique recommandée, les épreuves courantes de coagulation, telles que le temps de Quick et le temps de céphaline activé, constituent des mesures relativement peu sensibles de l'activité d'ARIXTRA[MD] et, par conséquent, ne conviennent pas à la surveillance. Même si, en général, il n'est pas nécessaire de surveiller l'activité d'ARIXTRA[MD], on utilisera de préférence le dosage de l'anti-facteur Xa pour mesurer l'activité anticoagulante d'ARIXTRA[MD]. 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 ARIXTRA[MD], 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 bas 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 ARIXTRA^{MD} 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.

Insuffisance rénale
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 bas poids moléculaire (HBPM).

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 d'ARIXTRA^{MD} 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 % (25/1 565), 2,4 % (31/1 288), 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.

ARIXTRA^{MD} n'est donc pas recommandé 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 administré 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 d'ARIXTRA^{MD} en cas d'insuffisance rénale grave ou d'instabilité de la fonction rénale pendant la prophylaxie. L'effet anticoagulant d'ARIXTRA^{MD} peut persister 2 à 4 jours (3 à 5 demi-vies au moins) après l'arrêt du traitement chez les patients

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

dont la fonction rénale est normale. L'effet anticoagulant d'ARIXTRA[MD] 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 ≤ 30 ml/min), l'emploi d'ARIXTRA[MD] 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 ≤ 30 ml/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

6.1 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 d'ARIXTRA[MD].

Prophylaxie de la TEV suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale
Le traitement prophylactique par ARIXTRA[MD] 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
ARIXTRA[MD] doit être administré avec prudence chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg.

6.1.1 Femmes enceintes

On dispose de très peu de données cliniques sur les effets de l'exposition à ARIXTRA[MD] pendant la grossesse. La prudence est donc de rigueur si on envisage de prescrire ARIXTRA[MD] à une femme enceinte. ARIXTRA[MD] ne doit pas être prescrit 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 fœtal, sur l'accouchement ou sur la croissance postnatale (voir TOXICOLOGIE).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

6.1.2 Allaitement

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 ARIXTRA[MD].

6.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : ARIXTRA[MD] doit être utilisé 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 associés à l'emploi d'ARIXTRA[MD] peuvent augmenter chez les patients accusant une 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).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Effets indésirables identifiés lors 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 qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'expérience de plus de 25 000 patients répartis de façon aléatoire pour recevoir la solution injectable ARIXTRA[MD] (fondaparinux sodique) dans le cadre d'essais contrôlés. Les patients présentaient une fracture de la hanche ou devaient subir une arthroplastie de la hanche, une chirurgie lourde 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 ARIXTRA[MD] 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* = 3 616), un essai prolongé portant sur la prophylaxie de la TEV (*n* = 327), un essai avec témoin actif (daltéparine sodique) (*n* = 1 425) sur la prophylaxie de la TEV suivant la chirurgie abdominale,

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

un essai dose-réponse (*n* = 111) et un essai avec témoin actif (énoxaparine sodique) dans le traitement de la TVP (*n* = 1 091), un essai avec témoin actif (héparine) dans le traitement de l'EP (*n* = 1 092), 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* = 9 979), 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* = 5 954) (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 ARIXTRA^{MD} (*n* = 2 026).

Hémorragie
Comme pour tout traitement antithrombotique, des manifestations hémorragiques sont possibles. 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 la solution injectable ARIXTRA^{MD} 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	ARIXTRA^{MD} 2,5 mg par jour (%)	Énoxaparine (%)
Fracture de la hanche		Hémorragies graves[1]	18/831 (2,2)	19/842 (2,3)
		Hémorragies bénignes[2]	34/831 (4,1)	18/842 (2,1)
Arthroplastie du genou		Hémorragies graves	11/517 (2,15)	1/517 (0,2)
		Hémorragies bénignes	14/517 (2,7)	19/517 (3,7)
Arthroplastie de la hanche	Étude 1[4]	Hémorragies graves	20/1 128 (1,8)	11/1 129 (1,0)
		Hémorragies bénignes	17/1 128 (1,5)	24/1 129 (2,1)
	Étude 2[3]	Hémorragies graves	47/1 140 (4,1)	32/1 133 (2,8)
		Hémorragies bénignes	44/1 140 (3,9)	38/1 133 (3,4)

[1] 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 ≥ 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 ARIXTRA^{MD}; on a signalé un cas d'hémorragie fatale et un cas d'hémorragie de siège critique dans le groupe énoxaparine.
[2] Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.
[3] Médicament témoin : énoxaparine, 40 mg une fois par jour.
[4] Médicament témoin : énoxaparine, 30 mg 2 fois par jour.
[5] Valeur *p vs* énoxaparine : 0,0081.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

	ARIXTRA^{MD} 2,5 mg s.c. une fois par jour	**Médicament témoin : énoxaparine sodique[1]**
	***n* = 3 616**	***n* = 3 956**
Hémorragies graves[2]	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 ≥ 2[3,5]	84 (2,3 %)	63 (1,6 %)
Hémorragies bénignes[4]	109 (3,0 %)	116 (2,9 %)

1 Posologie de l'énoxaparine sodique : 30 mg aux 12 heures ou 40 mg une fois par jour (voir Essais cliniques).
2 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 ≥ 2.
3 Indice hémorragique ≥ 2 : hémorragie patente associée uniquement à un indice hémorragique ≥ 2 [nombre d'unités de sang entier ou d'érythrocytes transfusées + chute du taux d'hémoglobine (Hb avant – Hb après) exprimée en g/dl].
4 Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.
5 Dans les 4 études de phase III, le nombre des cas traités par ARIXTRA^{MD} présentant un indice hémorragique ≥ 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 ± 1 post-opération)	**Période de prophylaxie prolongée, à répartition aléatoire et à double insu (jour 8 à jour 28 ± 2 post- opération)**	
	ARIXTRA^{MD} *n* = 737	**ARIXTRA^{MD} *n* = 327**	**Placebo *n* = 329**
Toutes les hémorragies	37 (5,0 %)	13 (4,0 %)	4 (1,2 %)
Hémorragies bénignes seulement[1]	15 (2,0 %)	5 (1,5 %)	2 (0,6 %)
Toutes les hémorragies graves[2]	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 ≥ 2 uniquement[3]	16 (2,2 %)	6 (1,8 %)	0 (0,0 %)

1 Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.
2 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 ≥ 2.
3 Documentées comme hémorragies graves avec un indice hémorragique ≥ 2 et/ou une baisse de l'hémoglobine ≥ 2 g/dl et/ou un nombre d'unités transfusées ≥ 2.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Les hémorragies graves après la première dose active d'ARIXTRA[MD] 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* = 1 337) si le traitement par ARIXTRA[MD] était instauré moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale et de 1,9 % (*n* = 2 230) 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 2 300 patients de 65 ans ou plus ont reçu 2,5 mg d'ARIXTRA[MD]. Pendant les essais cliniques portant sur la période périopératoire d'une chirurgie orthopédique chez des patients recevant ARIXTRA[MD] à raison de 2,5 mg, le risque d'hémorragie grave non fatale associé au traitement par ARIXTRA[MD] augmentait avec l'âge, passant de 1,8 % (23/1 253) chez les patients de moins de 65 ans, à 2,2 % (24/1 111) chez les patients de 65 à 74 ans et à 2,7 % (33/1 227) chez les patients de 75 ans ou plus. La fréquence des effets indésirables graves d'ARIXTRA[MD] augmentait avec l'âge. Chez les patients en prophylaxie prolongée après la première semaine de traitement, la fréquence d'hémorragie grave non fatale associée à ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] à 2,5 mg figurent dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Épisodes d'hémorragie grave ou non grave[1] signalés dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée sur la chirurgie abdominale

	Étude 1	
	ARIXTRA[MD] 2,5 mg s.c. une fois par jour	**Daltéparine sodique 5 000 UI s.c. une fois par jour**
	***n* = 1 433**	***n* = 1 425**
Hémorragies graves[1]	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 - Ailleurs qu'au foyer chirurgical	 38 (2,7 %) 9 (0,6 %)	 26 (1,8 %) 6 (0,4 %)
Hémorragies bénignes[2]	31 (2,2 %)	23 (1,6 %)

1 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 (≥ 2 [nombre d'unités de sang entier ou d'érythrocytes transfusés + [différence entre le taux d'hémoglobine (avant et après) exprimée en g/dl]]).

2 Hémorragie bénigne : hémorragie cliniquement patente sans gravité.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Gériatrie : Pendant l'essai clinique avec témoin actif (daltéparine sodique) portant sur la chirurgie abdominale, le risque d'hémorragie grave associé au traitement par ARIXTRA[MD] 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 la solution injectable ARIXTRA[MD] sont fournis au tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 Hémorragies graves[1,2] signalées lors des études sur le traitement de la TVP et de l'EP

Indications	**Traitement par ARIXTRA[MD]**	**Énoxaparine sodique[1] mg/kg s.c. aux 12 heures**	**Héparine IV ajustée selon le TCA**
	n = 2 294	*n* = 1 101	*n* = 1 092
Traitement de la TVP et de l'EP	28 (1,2 %)	13 (1,2 %)	12 (1,1 %)

1 Hémorragie grave : hémorragie cliniquement patente – et/ou contribuant au décès – et/ou touchant un organe critique (par 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 ≥ 2 unités de concentré de globules rouges ou sang total.

2 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.

Personnes âgées : Plus de 1 200 patients âgés de 65 ans ou plus ont reçu ARIXTRA[MD] 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 à ARIXTRA[MD] augmentait avec l'âge : 0,6 % (7/1 151) 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 ARIXTRA[MD] à 2,5 mg sont fournis aux tableaux 6 et 7 ci-dessous.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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[5]

	Jusqu'à 9 jours après l'apparition de l'angor instable ou de l'IM sans sus-décalage du segment ST	
	ARIXTRA[MD5] *n* = 9 979	**Énoxaparine[6]** *n* = 9 969
Hémorragie grave signalée par les chercheurs[1]	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[2]	148 (1,5 %)	260 (2,6 %)
Hémorragie bénigne[3]	115 (1,2 %)	320 (3,2 %)
Hémorragie liée à l'ICP[4]	82 (0,8 %)	183 (1,8 %)
Hémorragie liée au pontage aortocoronarien[4]	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 importante sur le plan clinique accompagnée d'une diminution de l'hémoglobine > 5g/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 3 422 pour ARIXTRA[MD] et à 3 410 pour l'énoxaparine et le nombre de patients subissant un pontage aortocoronarien s'élevait à 956 pour ARIXTRA[MD] et à 886 pour l'énoxaparine.

5 Les patients répartis au hasard dans le groupe ARIXTRA[MD] 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 recevant ARIXTRA[MD], selon le statut initial de la fonction rénale

Covariable Critère ou point d'évaluation	Nombre d'événements / Nombre d'événements analysés		RC/RR1 (IC à 95 %)	Valeur *p* pour l'interaction[4]
	ARIXTRA[MD 2]	Énoxaparine[3]		
Durant le traitement	183/9 943 (1,8 %)	388/9 928 (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	47/1 649 (2,9 %)	104/1 715 (6,1 %)	0,45 (0,32, 0,65)	
≥ 50 - < 80 ml/min	93/4 257 (2,2 %)	185/4 188 (4,4 %)	0,48 (0,38, 0,62)	
≥ 80 ml/min	38/3 757 (1,0 %)	75/3 743 (2,0 %)	0,50 (0,34, 0,74)	
Clairance de la créatinine non documentée	0/36	1/41 (2,4 %)		
Jour 9	209/9 979 (2,1 %)	405/9 969 (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	54/1 649 (3,3 %)	107/1 715 (6,2 %)	0,52 (0,37, 0,71)	
≥ 50 - < 80 ml/min	103/4 257 (2,4 %)	193/4 188 (4,6 %)	0,52 (0,41, 0,66)	
≥ 80 ml/min	46/3 757 (1,2 %)	79/3 743 (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.

[1] Rapport de cotes (RC) selon l'analyse des hémorragies survenues pendant le traitement; rapport des risques instantanés pour l'analyse effectuée au jour 9.

[2] Les patients répartis au hasard dans le groupe ARIXTRA[MD] 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.

[3] 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.

[4] Traitement selon l'interaction des covariables (test d'homogénéité de l'effet thérapeutique).

Dans une étude réalisée auprès de 3 235 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 2 026 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, ou 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 ARIXTRA[MD] avec une dose[5] faible ou standard d'héparine non fractionnée en traitement d'appoint pendant l'ICP

Critères, *n* (%)	Fréquence		Rapport de cotes[1] (IC à 95 %)	Valeur p
	Héparine non fractionnée dose faible N = 1 024	Héparine non fractionnée dose standard N = 1 002		
Primaire				
Hémorragies graves[2] ou bénignes[3], ou complications majeures au site d'accès vasculaire[4] péri-ICP	48 (4,7 %)	58 (5,8%)	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Secondaire				
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 jour30	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

1 Rapport de cotes : dose faible/dose standard

2 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 $\geq$ 3,0 g/dl ou une transfusion sanguine $\geq$ 2 unités. Par péri-ICP, on entend la période commençant à la répartition aléatoire et se terminant 48 heures après l'ICP.

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 à la transfusion d'une unité de sang.

4 Complications majeures au site d'accès vasculaire = large hématome, pseudoanévrysme nécessitant un traitement, fistule artérioveineuse, ou autres interventions vasculaires liées au site d'accès.

5 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 ARIXTRA[MD] 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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

présentant de l'angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST subissant une ICP était de 0,9 % (29/3 173) pour ARIXTRA[MD], par rapport à 0,3 % (6/1 883) pour l'énoxaparine seule, et 0,2 % (2/1 286) pour l'énoxaparine coadministrée avec une héparine non fractionnée. Au cours de l'étude OASIS 5, les patients répartis au hasard dans le groupe ARIXTRA[MD] ont reçu ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] 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 % (5/1 024) et de 0,1 % (1/1 002), respectivement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). De plus, 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 3 235 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.

ARIXTRA[MD] ne doit pas être administré 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 ARIXTRA[MD]. Dans l'étude OASIS 5, le taux d'hémorragie grave au jour 9 a été de 1,3 % (50/3 885) chez les patients de moins de 65 ans, de 2,4 % (89/3 644) chez les 65 à 74 ans et de 2,9 % (71/2 450) 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 la solution injectable ARIXTRAMD, à raison de 2,5 mg, sont fournis au tableau 9 ci-dessous.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 9 Épisodes d'hémorragie[1,2] 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[3]

	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	**ARIXTRA[MD 3]** *n* = 5 954	**Médicament témoin (HNF/placebo)** *n* = 5 947	**ARIXTRA[MD 3]** *n* = 2 808	**Placebo** *N* = 2 818	**ARIXTRA[MD 3]** *n* = 3 146	**HNF** *n* = 3 129
Hémorragie grave selon les critères TIMI modifiés[1]	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 ≥ 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	13/1 415 (0,9 %)	20/1 367 (1,5 %)	3/620 (0,5 %)	5/599 (0,8 %)	10/795 (1,3 %)	15/768 (2,0 %)
Traitement thrombolytique	34/2 676(1,3 %)	55/2 711 (2,0 %)	25/2 182(1,1 %)	41/2 214(1,9 %)	9/494 (1,8 %)	14/497 (2,8 %)
ICP primaire	17/1 863 (0,9 %)	8/1 869 (0,4 %)	0/6	0/5	17/1 857 (0,9 %)	8/1 864 (0,4 %)
Hémorragie grave[2]	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 %)

[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.

[2] 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.

[3] Les patients répartis de façon aléatoire dans le groupe ARIXTRA[MD] 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 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 5 000 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 8 000 UI, avec une fréquence d'hémorragie grave de 2 % (2/98).

Les effets comparatifs d'ARIXTRA[MD], 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 ARIXTRA[MD] à des fins d'anticoagulation durant une intervention coronaire percutanée (ICP), par rapport au médicament témoin (voir MISES EN

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 ARIXTRA[MD], lorsqu'utilisé comme seul traitement d'appoint, par rapport à 0 % pour l'héparine non fractionnée (0/1 853). Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par ARIXTRA[MD], 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 d'ARIXTRA[MD] avant et durant l'ICP n'est pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées : Dans le cadre de l'étude OASIS 6, plus de 2 300 patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, âgés de 65 ans ou plus, ont été traités par ARIXTRA[MD]. Dans les essais cliniques portant sur l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez des patients recevant ARIXTRA[MD], le risque d'hémorragie grave était de 0,6 % (22/3 565) chez les patients < 65 ans, de 1,5 % (23/1 518) 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 ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 10 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par ARIXTRA[MD] 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	ARIXTRA[MD] 2,5 mg s.c. une fois par jour *n* = 3 616	Médicament témoin : Héparine de bas poids moléculaire ou énoxaparine sodique[1] n = 3 956
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 %

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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 11 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par ARIXTRAMD 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

	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)**	
Effets indésirables	**ARIXTRA[MD] *n* = 737**	**ARIXTRA[MD] *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 ARIXTRA[MD] ou par la daltéparine sodique, indépendamment de toute relation avec le médicament à l'étude

Effets indésirables	**ARIXTRA[MD] 2,5 mg s.c. une fois par jour** *n* = 1 433	**Daltéparine sodique 5 000 UI s.c. une fois par jour** *n* = 1 425
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 ARIXTRA[MD], l'énoxaparine sodique ou l'héparine dans le cadre des essais cliniques menés 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 13 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par ARIXTRA[MD], 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 ARIXTRA[MD]	Énoxaparine sodique 1 mg/kg s.c. aux 12 heures	Héparine IV ajustée selon le TCA
	n = 2 294	*n* = 1 101	*n* = 1 092
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 %)
Enzymes hépatiques accrus	7 (0,3 %)	52 (4,7 %)	30 (2,7 %)
ALT accrue	7 (0,3 %)	47 (4,3 %)	8 (0,7 %)
AST accrue	4 (0,2 %)	31 (2,8 %)	3 (0,3 %)

TCA : temps de céphaline activé

D'autres effets indésirables observés pendant le traitement par ARIXTRA[MD], 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 14 Effets indésirables survenus chez au moins 2 pour cent des patients traités par ARIXTRA[MD] ou l'agent de référence1, 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					
			Ensemble		Strate 1		Strate 2	
	ARIXTRA[MD] *n* = 9 979	Énoxaparine *n* = 9 969	ARIXTRA[MD] *n* = 5 954	Témoin[1] *n* = 5 947	ARIXTRA[MD] *n* = 2 808	Placebo *n* = 2 818	ARIXTRA[MD] *n* = 3 146	HNF *n* = 3 129
Tout EI[2]	2 426 (24)	2 785 (28)	1 933 (32)	1 959 (33)	922 (33)	954 (34)	1 011 (32)	1 005 (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)
Vomissement	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 ARIXTRA[MD] 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 postchirurgical, 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 ARIXTRA[MD] seulement, 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 d'ARIXTRA[MD] en prophylaxie périopératoire, comme avec d'autres antithrombotiques, notamment les héparines de bas 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,

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

ces hausses passagères ont été observées avec les fréquences suivantes : ALT : - 4 /272 (1,5 %); AST : - 2/268 (0,7 %) dans le groupe ARIXTRA^{MD} 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 3 fois la limite supérieure de la normale ont été signalées chez 0,7 % et 1,3 % des patients respectivement, durant l'administration de la solution injectable ARIXTRA^{MD}.

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 d'ARIXTRA^{MD}, 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 d'ARIXTRA^{MD}. 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 ARIXTRA^{MD} (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, thrombocythémie, 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.

7.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'approbation d'ARIXTRA^{MD}.

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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament

Lors des études menées avec ARIXTRA[MD] (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 d'ARIXTRA[MD]. En outre, ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD], 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 qu'ARIXTRA[MD] donne lieu à des interactions avec des médicaments métabolisés *in vivo* par ces isoenzymes.

ARIXTRA[MD] 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.

8.2 Interactions médicament-aliment

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

8.3 Interactions médicament-plante médicinale

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

8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

ARIXTRA[MD] (fondaparinux sodique) en solution injectable est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur X activé (Xa). ARIXTRA[MD] ne contient aucun ingrédient d'origine

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

animale et n'entraîne donc pas de risque de contamination d'origine animale, notamment d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST).

ARIXTRA^{MD} 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, ARIXTRA^{MD} 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.

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

L'étude de modèles expérimentaux a montré qu'à concentrations antithrombotiques équivalentes, ARIXTRA^{MD} induisait moins de saignements que l'héparine non fractionnée.

ARIXTRA^{MD} 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 normes internationales établies d'héparine ou d'héparine de bas 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.

9.2 Pharmacodynamique

Effet sur la thrombose dans les modèles animaux

Le fondaparinux exerce une 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 corrélation avec celle de l'activité anti-facteur Xa.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance, essais de laboratoire et épreuves de 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 du triglycéride lipase chez le rat (contrairement à l'héparine).

9.3 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 d'ARIXTRA^{MD}.

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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

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

Personnes âgées : 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 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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).

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).

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).

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

La solution injectable ARIXTRA^{MD} (fondaparinux sodique) doit être conservée à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.

Si ARIXTRA^{MD} est ajouté à un minisac de solution saline à 0,9 %, il doit être immédiatement administré par perfusion, mais peut être entreposé 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.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les seringues préremplies d'ARIXTRA^{MD} sont munies d'un dispositif de protection automatique de l'aiguille pour éviter toute blessure par l'aiguille après l'injection.

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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

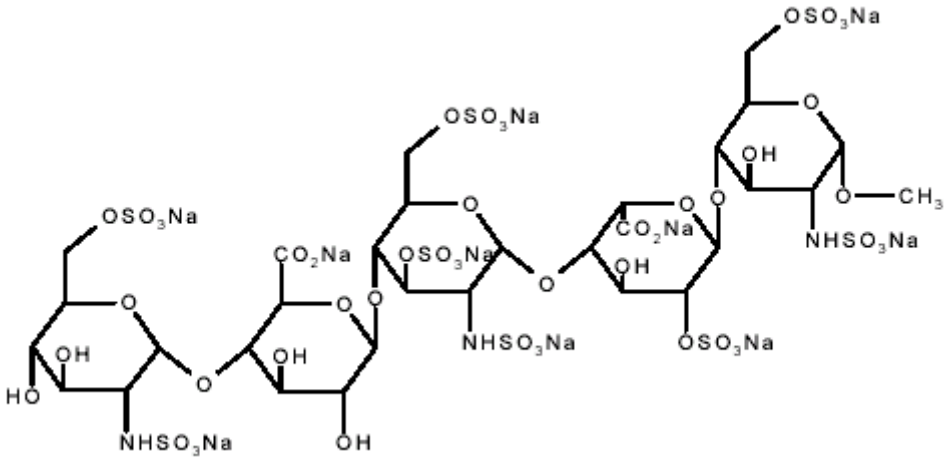
Substance pharmaceutique

Nom propre : fondaparinux sodique

Nom chimique : *O*-6-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy-α-D- glucopyranosyl-(1→4)-*O*-β-D-glucopyranuronosyl-(1→4)-*O*-3,6-di-*O*- sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-2-*O*-sulfo- α-L-idopyranuronosyl-(1→4)-6-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)-2-désoxy-α-D- glucopyranoside de méthyle décasodique

Formule moléculaire : $C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$

Formule développée :



Masse moléculaire : 1 728

Propriétés physicochimiques : Le pH est de 7,1 à la concentration de 2,5 % (m/V).

Solubilité : Librement soluble à tout pH (> 2 g dans 1 ml d'eau) et dans les solutions de chlorure de sodium et d'hydroxyde de sodium. Pratiquement insoluble dans l'éthanol (moins de 1 g dans 10 000 ml).

Composition : Chaque seringue préremplie ARIXTRA[MD], munie d'un dispositif de rétraction automatique 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 et, si nécessaire, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

13 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	1 711	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. d'ARIXTRA[MD] 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, 1 711 patients ont été répartis de façon aléatoire et 1 673, 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^3. Le traitement par ARIXTRA[MD] 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).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 d'ARIXTRA[MD] 2,5 mg s.c. une fois par jour[1]	Valeur et importance sur le plan statistique de l'énoxaparine sodique 40 mg s.c. une fois par jour[1]
Tous les patients traités ayant subi une intervention pour fracture de la hanche	***n* = 831**	***n* = 840**
Tous les patients évaluables[2] ayant subi une intervention chirurgicale pour fracture de la hanche		
Troubles thromboemboliques veineux (TEV3)	52/626 8,3 %[4] (6,3, 10,8)[5]	119/624 19,1 % (16,1, 22,4)
Toutes les thromboses veineuses profondes (TVP)	49/624 7,9 %[4] (5,9, 10,2)	117/623 18,8 % (15,8, 22,1)
TVP proximales	6/650 0,9 %[4] (0,3, 2,0)	28/646 4,3 % (2,9, 6,2)
Embolies pulmonaires symptomatiques (EP)	3/831 0,4 %[6] (0,1, 1,1)	3/840 0,4 % (0,1, 1,0)

[1] Chez 88 % des patients traités par ARIXTRA[MD], 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 évaluables : 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 unefois par jour pendant7 ± 1 jours. À la fin de cette période, répartition aléatoire des sujets pour recevoir soit ARIXTRA[MD] à raison de 2,5 mg une fois par jour soit un placebo, pendant 21± 2 jours.	ARIXTRA[MD] : *n* = 737 période ouverte ARIXTRA[MD] : *n* = 326 Placebo : *n* = 330	75 (23-96)	29 % hommes 71 % femmes

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Pendant 7 ± 1 jours sans insu, 737 patients devant subir une intervention pour fracture de la hanche ont d'abord été traités par 2,5 mg d'ARIXTRA[MD] une fois par jour. À la fin de cette période, dans le cadre d'une étude à double insu de 21 ± 2 jours, 326 patients ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe recevant 2,5 mg d'ARIXTRA[MD] 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 type 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 µmol/l (2,0 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 ARIXTRA[MD] 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[1]

Paramètre	ARIXTRA[MD] 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
Tous les patients randomisés évaluables ayant subi une intervention pour fracture de la hanche2		
Trouble thromboembolique veineux (TEV) [3]	3/208 1,4%[4] (0,3, 4,2)5	77/220 35,0 % (28,7, 41,7)
Toutes les thromboses veineuses profondes (TVP)	3/208 1,4 %[4] (0,3, 4,2)	74/218 33,9 % (27,7, 40,6)
TVP proximales	2/221 0,9 %[4] (0,1, 3,2)	35/222 15,8 % (11,2, 21,2)
TEV symptomatique	1/326 0,3 %[6] (0,1, 1,7)	9/330 2,7 % (1,3, 5,1)

[1] 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 d'ARIXTRA[MD] s.c. une fois par jour.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

[2] Patients évaluables : 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.
[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 24 suivant la randomisation.
[4] Valeur $p < 0,001$.
[5] Les chiffres entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95 %.
[6] 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

No 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.	2 275	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	2 309	65 (24-97)	42 % hommes 58 % femmes

Lors de deux études cliniques à répartition aléatoire et à double insu menées auprès de patients subissant une arthroplastie de la hanche, on a comparé 2,5 mg s.c. d'ARIXTRA[MD] 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 2 275 et celui de patients traités, 2 257. 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 2 309 et celui de patients traités, 2 273. 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^3 étaient exclus de ces deux études cliniques.

Dans l'étude 1, le traitement par ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] à 86 % des patients a eu lieu 6 ± 2 heures (moyenne : 6,25 heures) après l'intervention

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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**	
	ARIXTRA[MD] 2,5 mg s.c. une fois par jour[1]	**Énoxaparine 30 mg s.c. aux 12 heures[2]**	**ARIXTRA[MD] 2,5 mg s.c. une fois par jour[1]**	**Énoxaparine 40 mg s.c. une fois par jour[3]**
Tous les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche				
	n = 1 126	*n* = 1 128	*n* = 1 129	*n* = 1 123
Tous les patients évaluables4 ayant subi une arthroplastie de la hanche				
TEV[5]	48/787 6,1 %[6] (4,5, 8,0)7	66/797 8,3 % (6,5, 10,4)	37/908 4,1 %[9] (2,9, 5,6)	85/919 9,2 % (7,5, 11,3)
Toutes les TVP	44/784 5,6 %[8] (4,1, 7,5)	65/796 8,2 % (6,4, 10,3)	36/908 4,0 %[9] (2,8, 5,4)	83/918 9,0 % (7,3, 11,1)
TVP proximales	14/816 1,7 %[6] (0,9, 2,9)	10/830 1,2 % (0,6, 2,2)	6/922 0,7 %[9] (0,2, 1,4)	23/927 2,5 % (1,6, 3,7)
EP symptomatique	5/1 126 0,4 %[6] (0,1, 1,0)	1/1 128 0,1 % (0,0, 0,5)	2/1 129 0,2 %[6] (0,0, 0,6)	2/1 123 0,2 % (0,0, 0,6)

1 Les patients affectés au traitement par 2,5 mg d'ARIXTRA[MD] devaient recevoir la première injection 6 ± 2 heures après l'intervention chirurgicale, à condition d'avoir atteint l'hémostase.

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

3 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.

4 Patients évaluables : 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.

5 « 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.

6 Valeur *p vs* énoxaparine sodique : non significative (NS).

7 Les chiffres entre parenthèses indiquent l'intervalle de confiance à 95 %.

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

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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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.	1 049	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. d'ARIXTRA^{MD} une fois par jour à 30 mg s.c. d'énoxaparine sodique aux 12 heures. Au total, 1 049 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^3. Chez 94 % des patients traités par ARIXTRAMD, 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).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

Paramètre	ARIXTRA[MD1]	Énoxaparine[2]
Tous les patients traités par une arthroplastie du genou	*n* = 517	*n* = 517
Tous les patients évaluables[3] traités par arthroplastie du genou		
TEV[4]	45/361 12,5 %[5] (9,2, 16,3)6	101/363 27,8 % (23,3, 32,7)
Toutes les TVP	45/361 12,5 %[5] (9,2, 16,3)	98/361 27,1 % (22,6, 32,0)
TVP proximales	9/368 2,4 %[7] (1,1, 4,6)	20/372 5,4 % (3,3, 8,2)
EP symptomatique	1/517 0,2 %[7] (0,0, 1,1)	4/517 0,8 % (0,2, 2,0)

1 Les patients affectés au traitement par 2,5 mg d'ARIXTRA[MD] ont reçu la première injection 6 ± 2 heures après l'intervention chirurgicale, à condition d'avoir atteint l'hémostase.
2 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.
3 Patients évaluables : 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.
4 « 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.
5 Valeur $p < 0,001$.
6 Les chiffres entre parenthèses indiquent l'intervalle de confiance à 95 %.
7 Valeur *p :* NS.

Prophylaxie des troubles thromboemboliques suivant une chirurgie abdominale

À l'occasion d'une étude clinique menée à double insu avec double placebo, 2 927 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. d'ARIXTRA[MD] une fois par jour, amorcé 6 heures après l'intervention chirurgicale, soit une injection s.c. de 5 000 UI de daltéparine sodique une fois par jour (une injection s.c. de 2 500 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 2 858 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 thromboembolie 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 associée à un cancer.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Au départ, l'étude visait à montrer la supériorité d'ARIXTRA[MD] sur la daltéparine. Dans l'hypothèse où la fréquence de la TEV est de 7 % chez les patients sous daltéparine, la participation de 1 000 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 noninfériorité. Les résultats de deux méta-analyses ont été utilisés pour déterminer la marge de noninfériorité. 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 bas poids moléculaire sur la TEV chez des patients subissant une chirurgie générale ou une chirurgie associée à un 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 bas poids moléculaire.

Chez tous les patients évaluables (*n* = 2 058), la fréquence de l'ensemble des troubles thromboemboliques veineux était de 4,6 % (47/1 027) chez les patients prenant ARIXTRA[MD] et de 6,1 % (62/1 021) 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 : 6/1 027 (0,4 %) chez les patients sous ARIXTRA[MD] et 5/1 021 (0,3 %) chez ceux sous daltéparine. Parmi les patients subissant une chirurgie associée à un cancer, soit 69 % des 2 058 patients évaluables, le taux de TEV s'élevait à 4,7 % dans le groupe sous ARIXTRA[MD] et à 7,7 % dans le groupe sous daltéparine.

On a observé une hémorragie grave chez 3,4 % (49/1 433) des patients traités par ARIXTRA[MD] et chez 2,4 % (34/1 425) 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 ARIXTRA[MD] dans le traitement de la thromboembolie veineuse a été conçu pour démontrer l'efficacité d'ARIXTRA[MD] pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Plus de 4 874 patients ont fait l'objet d'études cliniques de phases II et III.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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	5 mg (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	2 205	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, ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD]) 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 ARIXTRA[MD] 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 2 205 patients ont été répartis de façon aléatoire et 2 192 ont été traités. Les patients étaient âgés de 18 à 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 $\pm$ 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 ARIXTRA[MD] 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 ARIXTRA[MD] dans le traitement de la thrombose veineuse profonde

Paramètre	ARIXTRA[MD1] 5, 7,5 ou 10 mg s.c. 1 f.p.j. (schéma thérapeutique)	Énoxaparine sodique[1] 1 mg/kg s.c. aux 12 heures
Tous les patients atteints d'une TVP répartis de façon aléatoire	*n* = 1 098	*n* = 1 107
Total de TEV[2]	433 (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 %)

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

[1] 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.
[2] Le TEV représentait un composite du TEV symptomatique récidivant ou du TEV fatal signalé jusqu'au jour 97.
[3] 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	5 mg (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 (5 000 unités) en bolus intraveineux suivie d'une perfusion intraveineuse continue ajustée pour maintenir une valeur de TCA	2 213	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, ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD]) a été comparé à l'administration par intraveineuse d'héparine (bolus de 5 000 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 ARIXTRA[MD] 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 2 213 patients ont été répartis de façon aléatoire et 2 184 ont été traités. Les patients étaient âgés de 18 à 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 $\pm$ 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 ARIXTRA[MD] 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 26 Efficacité de la solution injectable ARIXTRA[MD] dans le traitement de l'embolie pulmonaire

Paramètre	ARIXTRA[MD1] 5, 7,5 ou 10 mg s.c. 1 f.p.j. (schéma thérapeutique)	Héparine[1] IV ajustée selon le TCA
Tous les patients présentant une EP répartis de façon aléatoire	*n* = 1 103	*n* = 1 110
Total de TEV[2]	42[3] (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 %)

1 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.
2 Le TEV représentait un composite du TEV symptomatique récidivant ou du TEV fatal signalé jusqu'au jour 97.
3 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 ARIXTRA[MD] (*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[1,2]

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 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	20 078	67 (21-98)	62 % hommes 38 % femmes

1 45 % des sujets présentaient un angor instable et 55 %, un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST.
2 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 d'ARIXTRA[MD] par intraveineuse avant l'intervention (groupe sous ARIXTRA[MD]) 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 ARIXTRA[MD] affichait une noninfériorité 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 d'ARIXTRA[MD] 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	**ARIXTRA[MD][1]** ***N* = 10 057**	**Énoxaparine[2]** **N = 10 021**	**Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)**
Décès ou IM ou IR[3]	579 (5,8 %)	574 (5,7 %)	1,01 (0,90, 1,13)[4]
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)

[1] Les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir ARIXTRA[MD] 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.

[2] 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.

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

[4] $p = 0{,}003$, noninfériorité unilatérale.

ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] persistait (tableau 29).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 29 Efficacité d'ARIXTRA[MD] 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	ARIXTRA[MD] [1] N = 10 057	Énoxaparine[2] N = 10 021	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur *p*
Jour 9[3]	579 (5,8 %)	574 (5,7 %)	1,019 (0,90, 1,13)	*p* = 0,9234
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	1 044 (10,4 %)	1 112 (11,1 %)	0,93 (0,86, 1,02)	*p* = 0,110
Jour 180	1 223 (12,2 %)	1 309 (13,1 %)	0,93 (0,86, 1,00)	*p* = 0,063

1 Les patients répartis au hasard pour recevoir ARIXTRA[MD] 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.

2 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.

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

4 *p* = 0,003, noninfériorité unilatérale.

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

Tableau 30 Efficacité d'ARIXTRA[MD] 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	ARIXTRA[MD] [1] *N* = 10 057	Énoxaparine[2] N = 10 021	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur *p*
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

1 Les patients répartis au hasard pour recevoir ARIXTRA[MD] 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.

2 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 ARIXTRA[MD], par rapport à ceux traités par l'énoxaparine, sont fournis aux tableaux 6 et 7 (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Chez les patients subissant une ICP durant leur hospitalisation initiale, les effets relatifs d'ARIXTRA[MD] et d'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 ARIXTRA[MD], 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 d'ARIXTRA[MD] 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)

		ARIXTRA[MD]			**Énoxaparine**			**Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)**
Décès/IM/IR*		***n***	***N***	**%**	***N***	***N***	**%**	
Jour 9	Global	579	10 057	5,8	574	10 021	5,7	1,01 (0,90, 1,13)
ICP :	Oui	305	3 454	8,8	282	3 435	8,2	1,08 (0,92, 1,27)
	Non	274	6 597	4,2	292	6 585	4,4	0,94 (0,79, 1,10)
Jour 180	Global	1 223	10 057	12,2	1 309	10 021	13,1	0,93 (0,86, 1,00)
ICP :	Oui	448	3 454	13,0	438	3 435	12,8	1,02 (0,89, 1,16)
	Non	775	6 597	11,7	871	6 585	13,2	0,88 (0,80, 0,97)
Décès/IM								
Jour 9	Global	409	10 057	4,1	412	10 021	4,1	0,99 (0,86, 1,13)
ICP :	Oui	196	3 454	5,7	185	3 435	5,4	1,05 (0,86, 1,29)
	Non	213	6 597	3,2	227	6 585	3,4	0,94 (0,78, 1,13)
Jour 180	Global	1 042	10 057	10,4	1 127	10 021	11,2	0,92 (0,84, 1,00)
ICP :	Oui	332	3 454	9,6	333	3 435	9,7	0,99 (0,85, 1,16)
	Non	710	6 597	10,8	794	6 585	12,1	0,89 (0,80, 0,98)
Décès seulement								
Jour 9	Global	177	10 057	1,8	186	10 021	1,9	0,95 (0,77, 1,17)
ICP :	Oui	37	3 454	1,1	38	3 435	1,1	0,97 (0,62, 1,52)
	Non	140	6 597	2,1	148	6 585	2,2	0,94 (0,75, 1,19)
Jour 180	Global	574	10 057	5,7	638	10 021	6,4	0,89 (0,80, 1,00)
ICP :	Oui	113	3 454	3,3	121	3 435	3,5	0,93 (0,72, 1,20)
	Non	461	6 597	7,0	517	6 585	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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

		ARIXTRA[MD]			Énoxaparine			Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur *p*
		n	***N***	**%**	***n***	***N***	**%**		
Pendant le traitement[1]	**Global**	183	9 979	1,8	389	9 969	3,9	0,38 (0,29, 0,49)	< 0,001
ICP :	**Oui**	66	3 422	1,9	165	3 410	4,8	0,39 (0,29, 0,52)	
	Non	117	6 555	1,8	224	6 559	3,4	0,51 (0,41, 0,64)	
Jour 9	**Global**	209	9 979	2,1	406	9 969	4,1	0,51 (0,43, 0,60)	< 0,001
ICP :	**Oui**	74	3 422	2,2	169	3 410	5,0	0,43 (0,33, 0,57)	
	Non	135	6 555	2,1	237	6 559	3,6	0,57 (0,46, 0,70)	

1 La période de traitement commence 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, ARIXTRA[MD] 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 5 658 patients ont été inscrits dans la strate 1 et ont reçu ARIXTRA[MD] (*n* = 2 823) ou un placebo (*n* = 2 835); 6 434 patients ont été inscrits dans la strate 2 et ont reçu ARIXTRA[MD] (*n* = 3 213) ou une héparine non fractionnée (*n* = 3 221).

Tableau 33 Résumé des données démographiques chez les patients de l'étude OASIS 6[1]

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 noninfériorité, 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

1 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 ARIXTRA[MD], 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 d'ARIXTRA[MD] 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)

	Population globale			Strate 1			Strate 2		
Paramètre	**ARIXTRA[1]** *N* = 6 036	**Témoin[2]** *N* = 6 056	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)	**ARIXTRA** *N* = 2 823	**Placebo[5]** *N* = 2 835	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)	**ARIXTRA** *N* = 3 213	**HNF** *N* = 3 221	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)
Décès ou nouvel infarctus[4]	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)

1 Les patients répartis au hasard pour recevoir ARIXTRA[MD] 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.

2 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.

3 Le rapport des risques instantanés, ARIXTRA[MD] *vs* l'agent de référence, a été ajusté selon le groupe de traitement et la strate.

4 Le paramètre principal regroupait le décès et un nouvel infarctus dans les 30 jours suivant la répartition aléatoire.

5 Les patients du groupe placebo n'ont pas reçu d'héparine non fractionnée comme anticoagulant.

On a observé un effet thérapeutique plus grand avec ARIXTRA[MD] 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 d'ARIXTRA[MD] s'observait encore (voir le tableau 35).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Tableau 35 Efficacité d'ARIXTRA[MD] 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)

	Population globale			Strate 1			Strate 2		
Paramètre	**ARIXTRA[1]** *N* = 6 036	**Témoin[2]** *N* = 6 056	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)	**ARIXTRA** *N* = 2 823	**Placebo[4]** *N* = 2 835	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)	**ARIXTRA** *N* = 3 213	**HNF2** *N* = 3 221	**Rapport des risques instantanés[3]** (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)

[1] Les patients répartis au hasard pour recevoir ARIXTRA[MD] 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.

[2] 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.

[3] Le rapport des risques instantanés, ARIXTRA[MD] *vs* l'agent de référence, a été ajusté selon le groupe de traitement et la strate.

[4] 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 ARIXTRA[MD], le risque de mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 180 est décrit dans le tableau 36.

Tableau 36 Efficacité d'ARIXTRA[MD] 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)

	Population globale			Strate 1			Strate 2		
Paramètre	**ARIXTRA[1]** *N* = 6 036	**Témoin[2]** *N* = 6 056	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)	**ARIXTRA** *N* = 2 823	**Placebo[4]** *N* = 2 835	**Rapport des risques instantanés[3]** (IC à 95 %)	**ARIXTRA** *N* = 3 213	**HNF** *N* = 3 221	**Rapport des risques instantanés[3]** (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)6	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)

[1] Les patients répartis au hasard pour recevoir ARIXTRA[MD] 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.

[2] 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.

[3] Le rapport des risques instantanés, ARIXTRA[MD] *vs* l'agent de référence, a été ajusté selon le groupe de traitement et la strate.

[4] Les patients du groupe placebo n'ont pas reçu d'héparine non fractionnée comme anticoagulant.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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 d'ARIXTRA[MD] 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	ARIXTRA[MD] (*N* = 6 036)	Témoin (*N* = 6 056)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
Population globale (paramètre principal)	584 (9,7 %)	675 (11,1 %)	0,86 (0,77, 0,96) [1]
Stratégie de reperfusion			
Aucune reperfusion	176/1 452 (12,1 %)	211/1 405 (15,0 %)	0,79 (0,65, 0,97)
Agent thrombolytique	295/2 695 (10,9 %)	373/2 742 (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	244/2 267 (10,8 %)	318/2 298 (13,8 %)	0,77 (0,65, 0,90)
ICP primaire	113/1 889 (6,0 %)	91/1 909 (4,8 %)	1,26 (0,96, 1,66)
Patients recevant des agents thrombolytiques ou n'ayant pas été soumis à la reperfusion[2]			
Population totale	471/4 147 (11,4 %)	584/4 147 (14,1 %)	0,80 (0,70, 0,90)
- Strate 13	318/2 813 (11,3 %)	395/2 828 (14,0 %)	0,80 (0,69, 0,92)
- Strate 24	153/1 334 (11,5 %)	189/1 319 (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 ARIXTRA[MD], 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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

Paramètre	ARIXTRA[MD]	Témoin	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
Pendant le traitement			
Population globale	99/5 954 (1,7)	120/5 947 (2,0)	0,82 (0,63, 1,07)
Stratégie de reperfusion			
Aucune reperfusion	16/1 415 (1,1)	24/1,367 (1,8)	0,64 (0,34, 1,20)
Agent thrombolytique	47/2 676 (1,8)	66/2 711 (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	37/2 253 (1,6)	48/2 277 (2,1)	0,77 (0,50, 1,18)
ICP primaire	36/1 863 (1,9)	30/1 869 (1,6)	1,21 (0,74, 1,96)
Patients recevant des thrombolytiques ou non soumis à une reperfusion[1]			
Population globale	63/4 091 (1,5)	90/4 078 (2,2)	0,69 (0,50, 0,95)
- Strate 1 [2]	40/2 802 (1,4)	53/2 813 (1,9)	0,75 (0,50, 1,13)
- Strate 2 [3]	23/1 289 (1,8)	37/1 265 (2,9)	0,61 (0,36, 1,02)
Jour 9			
Population globale	104/5 954 (1,7)	128/5 947 (2,1)	0,81 (0,62, 1,05)
Stratégie de reperfusion			
Aucune reperfusion	17/1 415 (1,2)	24/1 367 (1,8)	0,68 (0,36, 1,26)
Agent thrombolytique	47/2 676 (1,8)	73/2 711 (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	37/2 253 (1,6)	55/2 277 (2,4)	0,67 (0,44, 1,01)
ICP primaire	40/1 863 (2,1)	31/1 869 (1,7)	1,30 (0,81, 2,08)
Patients recevant des thrombolytiques ou non soumis à une reperfusion[1]			
Population globale	64/4 091 (1,6)	97/4 078 (2,4)	0,65 (0,47, 0,89)
- Strate 1 [2]	39/2 802 (1,4)	58/2 813 (2,1)	0,67 (0,45, 1,00)
- Strate 2 [3]	25/1 289 (1,9)	39/1 265 (3,1)	0,63 (0,38, 1,03)

[1] Patients non soumis à une ICP primaire
[2] Héparine non fractionnée non indiquée
[3] Héparine non fractionnée indiquée

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 létal. Cette dose est environ 1 200 fois supérieure à la dose recommandée chez l'humain.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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.

Carcinogenèse

Le potentiel cancérogène 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 ($L5178Y/TK^{+/-}$). 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 reliées au traitement étaient des hématomes et une hémorragie au point d'injection. Le seul autre événement relié au 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.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrARIXTRA^MD
Solution injectable de fondaparinux sodique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ARIXTRA et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ARIXTRA.

Pourquoi ARIXTRA est-il utilisé?

- ARIXTRA^MD aide à prévenir la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux des jambes ou des poumons chez les patients subissant :
    - une intervention chirurgicale pour une fracture de la hanche ou une arthroplastie de la hanche ou du genou. On peut utiliser ARIXTRA^MD pendant jusqu'à un mois après ce type de chirurgie.
    - une chirurgie à l'abdomen.
- ARIXTRA^MD est utilisé pour traiter les caillots sanguins dans une veine profonde des jambes et dans les vaisseaux pulmonaires.
- ARIXTRA^MD sert à traiter la douleur thoracique intense, un type de crise cardiaque (infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST) et une crise cardiaque grave.

L'innocuité et l'efficacité d'ARIXTRA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 17 ans,

En raison du risque de saignement, on doit faire preuve de prudence chez les patients de 65 ans et plus.

Comment ARIXTRA agit-il?

ARIXTRA^MD est un produit de synthèse qui bloque un facteur de coagulation spécifique. Il aide à prévenir la formation de caillots sanguins nuisibles (thromboses) dans les vaisseaux sanguins.

Quels sont les ingrédients d'ARIXTRA?

Ingrédients médicinaux : fondaparinux sodique
Ingrédients non médicinaux : Eau pour injection, solution isotonique de chlorure de sodium et, si nécessaire, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH. Le protecteur d'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (latex).

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

ARIXTRA est offert sous les formes posologiques qui suivent :
ARIXTRA[MD] est une solution pour injection. Elle est présentée dans des seringues préremplies stériles, à usage unique, en paquets de 10. ARIXTRA est offert dans les concentrations suivantes :

- 2,5 mg / 0,5 ml;
- 5 mg / 0,4 ml*;
- 7,5 mg / 0,6 ml;
- 10 mg / 0,8 ml*.

** Ces teneurs ne sont pas offertes sur le marché canadien.*

Ne prenez pas ARIXTRA si :
- vous êtes allergique au fondaparinux sodique ou à l'un des ingrédients non médicinaux dans ARIXTRA;
- vous présentez un nombre anormalement petit de plaquettes dans votre sang (thrombopénie) et un résultat positif pour une analyse de laboratoire particulière; votre professionnel de la santé vous indiquera si cela s'applique à vous;
- vous saignez excessivement;
- vous avez une infection bactérienne du cœur.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ARIXTRA afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.
Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- vous êtes allergique au latex;
- vous saignez excessivement;
- vous présentez un risque saignement non maîtrisé, parce que vous :
    - avez 65 ans ou plus;
    - pesez moins de 50 kg
    - avez un ulcère d'estomac;
    - présentez un trouble de la coagulation du sang;
    - à un épisode récent d'hémorragie dans votre cerveau;
    - vous avez subi récemment une intervention chirurgicale au cerveau, à la colonne vertébrale ou à l'œil;
    - vous avez une maladie du foie ou du rein;
- vous prenez d'autres médicaments qui pour accroitre vos risques de saignements, comme :
    - anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)
    - antiagrégants plaquettaires
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse ou encore, vous allaitez. On ne sait pas si ARIXTRA pourrait nuire à votre fœtus ou votre nourrisson.

Autres mises en garde à connaître :
- Ne cessez pas d'utiliser ARIXTRA jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise de le faire. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous croyez que vous devriez cesser de prendre ARIXTRA (p.ex. si vous présentez des saignements).
- Tout comme les autres anticoagulants, ARIXTRA peut provoquer de graves saignements

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

pouvant mettre votre vie en danger et ce, dans toutes parties du corps, y compris les organes internes.
- Vous ne devriez utiliser ARIXTRA que sous forme d'injections sous la peau (sous-cutanées). Injecter ARIXTRA dans votre muscle (intramusculaire) n'est pas sécuritaire.
- Le moment de la première injection d'ARIXTRA est très spécifique et dépend de l'affection dont vous souffrez. Votre professionnel de la santé verra à vous administrer la première dose au bon moment pour aider à prévenir le saignement. Suivez toujours à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé sur l'utilisation d'ARIXTRA.
- Votre professionnel de la santé vous surveillera si le nombre de plaquettes dans votre sang diminue (thrombocytopénie) pendant que vous prenez ARIXTRA.
- Votre professionnel de la santé surveillera le fonctionnement de vos reins si vous avez subi une intervention chirurgicale pour une fracture de la hanche ou pour une arthroplastie de la hanche ou du genou.
- ARIXTRA n'est pas recommandé si vous souffrez de graves troubles rénaux.
- Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, prenez le temps de voir comment vous vous sentez après vous être injecté ARIXTRA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment utiliser ARIXTRA :
- Utilisez toujours ARIXTRA selon les directives de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Ne cessez pas d'utiliser ARIXTRA sauf sur indication de votre professionnel de la santé. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ressentez le besoin de cesser de prendre ARIXTRA.
- ARIXTRA est administré par une injection sous la peau (sous-cutanée) dans un pli de la peau de la partie inférieure de l'abdomen. N'injectez pas ARIXTRA dans un muscle (voie intramusculaire). Le mode d'injection, étape-par-étape, est détaillé ci-dessous.
- Pendant votre hospitalisation, un professionnel de la santé vous administrera la première injection. Il se pourrait que vous deviez poursuivre vos injections d'ARIXTRA après votre retour à la maison.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

La seringue ARIXTRA comporte les éléments suivants :

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

Instructions pour l'autoinjection d'ARIXTRA :

I. Avant l'injection :

1. Inspectez la solution dans la seringue. Ne pas l'utiliser si la solution est trouble ou décolorée ou si elle présente des particules ou des fuites.
2. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Séchez-les avec une serviette
3. Adoptez une position confortable, assise ou couchée. Choisissez une zone de l'abdomen, à 5 cm au moins du nombril (figure 1), pour votre injection. S'il n'est pas possible de faire l'injection dans la peau de l'abdomen, demandez des instructions à votre professionnel de la santé.
4. N'appuyez pas sur le piston avant l'injection.

Figure 1

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

II. Lorsque vous être prêt à injecter :

1. Nettoyez la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
2. Saisissez fermement le corps de la seringue d'une main.
3. Retirez le protecteur d'aiguille, d'abord en le faisant tourner, puis en le tirant en ligne droite pour le détacher du corps de la seringue (figure 2). Jetez le protecteur d'aiguille.
4. **Important :**
   i. Ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.
   ii. La présence d'une petite bulle d'air dans la seringue est normale.
   iii. Ne tentez pas d'éliminer cette bulle d'air avant de faire l'injection, pour éviter de perdre de la solution.

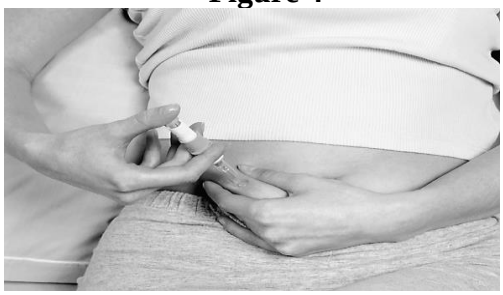
Figure 2

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 3).
6. Changez de côté de l'abdomen à chaque injection.

Figure 3

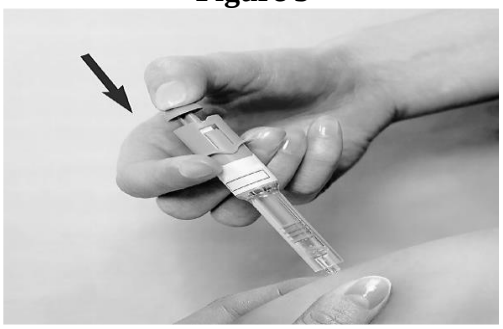
7. Avec l'autre main, tenez fermement la seringue par les ailettes. Enfoncez toute l'aiguille dans le pli, perpendiculairement (suivant un angle de 90 degrés) (figure 4).

Figure 4



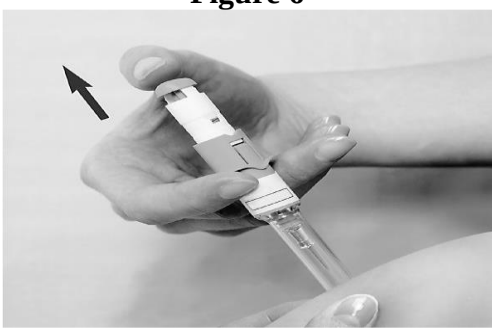
Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Figure 5



8. **Injectez TOUT le contenu de la seringue en appuyant à fond sur le piston.** Cette manœuvre amorce le système de protection automatique de l'aiguille (figure 5).

Figure 6



9. Relâchez le piston. L'aiguille sort automatiquement de la peau et se rétracte dans le manchon, où elle est verrouillée définitivement (figure 6)
10. Jetez la seringue usagée dans un contenant approprié comme le médecin ou l'infirmière vous l'a montré.

Dose habituelle :

- Pour la prévention des caillots de sang suivant une chirurgie orthopédique ou abdominale :
    - la dose usuelle d'ARIXTRA (fondaparinux sodique) est de 2,5 mg une fois par jour.

- Pour le traitement des caillots de sang :
    - La dose usuelle d'ARIXTRA est de 5 mg (poids corporel inférieur à 50 kg), 7,5 mg (poids corporel 50-100 kg) ou 10 mg (poids corporel supérieur à 100 kg) une fois par jour.

- Pour le traitement des crises cardiaques ou de l'angor sévère :
    - La dose usuelle d'ARIXTRA est de 2,5 mg une par jour. Votre première dose pourrait vous être administrée par injection intraveineuse, dépendamment de votre état de santé.

Surdose :

Si vous croyez avoir injecté une trop grande quantité d'ARIXTRA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ARIXTRA?
En prenant ARIXTRA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'es le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Puisqu'ARIXTRA agit sur le système de coagulation sanguine, plusieurs des effets indésirables sont associés à des signes d'ecchymoses (bleus) ou de saignement. Bien que rares, certains patients ont présenté des hémorragies majeures dont l'issue s'est avérée fatale.

ARIXTRA peut également causer des effets secondaires qui ne peuvent être diagnostiqués que par votre professionnel de la santé et qui peuvent exiger des analyses sanguines, dont voici quelques exemples :

- diminution ou augmentation du nombre de plaquettes (cellules sanguines nécessaires à la coagulation du sang)
- coagulation anormale du sang (trouble de la coagulation)
- saignement autour du cerveau ou des organes internes.

Des effets secondaires fréquents sont l'œdème (enflure) et l'insomnie (troubles du sommeil).

Un effet secondaire peu fréquent pouvant survenir : maux de tête

Effets secondaires rares pouvant survenir :

- anxiété
- confusion
- étourdissement
- toux
- indigestion
- maux de ventre
- constipation
- diarrhée
- réactions de la peau au point d'injection (légère irritation, douleur, ecchymoses et rougeurs)
- fatigue
- bouffées congestives
- somnolence
- vertiges (tête qui tourne)
- essoufflement

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
Très fréquent Faible nombre de globules rouges pouvant causer de la fatigue, de la faiblesse, de l'essoufflement et une sensation de malaise généralisé	X		
Saignement (par 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.)		X	
Ecchymoses (bleus) qui se relient les unes aux autres	X		
Infection urinaire (douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, besoin fréquent d'uriner)		X	
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)		X	
Syncope (perte de conscience)		X	
Œdème (enflure)		X	
Rare Infection de la plaie chirurgicale (suintement de liquide, enflure autour de la plaie)		X	
Réactions allergiques telles éruption cutanée ou démangeaison, enflure (généralement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge) pouvant causer une difficulté à respirer ou à avaler, ou un effondrement			X
Baisse du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant causer une faiblesse musculaire et des crampes		X	
Baisse de la tension artérielle (si elle a été mesurée) pouvant donner lieu à une sensation de tête légère, un		X	

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
étourdissement ou un évanouissement			
Douleur à la poitrine		X	
Douleur aux jambes		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :
Vous devez conserver ARIXTRA à une température inférieure à 25 °C. Ne le congelez pas.

N'utilisez pas ARIXTRA dans les cas suivants :
- Après la date de péremption indiquée sut 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.

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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Pour en savoir davantage au sujet d'ARIXTRA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche) le site web du fabricant www.aspenpharma.ca, ou en téléphonant le 1-844-330-1213.

Le présent dépliant a été rédigé par
Aspen Pharmacare Canada Inc.
8- 1155 North Service Road West
Oakville, ON
L6M 3E3

Dernière révision : le 19 juillet 2019

MD ASPIRIN est une marque déposée de BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.