RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ELIXABAN® **2,5 mg** & 5 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION

Substance active	**Quantité unitaire en (mg)**	
Apixaban	***2,5***	*5,0*

Liste des excipients

- Cellulose microcristalline PH102
- Lactose (Pharmatose M100) (1)
- Croscarmellose sodique (SD-600)
- HPC Klucel EXF
- Laurylsulfate de sodium
- Stéarate de magnésium

Pelliculage

- Opadry II 32K14834 rose**
- Eau purifiée*

(*) : Composant ne figure pas dans la formule finale.
(**) : La composition unitaire de l'Opadry II 32K14834 rose est : Lactose monohydraté, HPMC 2910/Hypromellose, Dioxyde de titane, Triacetine et Oxyde de fer rouge.

Excipient à effet notoire : Lactose (Pharmatose M100).

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

ELIXABAN® comprimés pelliculés sont conditionnés dans des blisters PVC-PE-PVDC transparent / Aluminium et dosés à 2,5 mg & 5 mg d'Apixaban.
Le produit se présente en **boîtes de 20** et 60 comprimés pelliculés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ELIXABAN® 2,5 mg :
- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

ELIXABAN® 2,5 mg et 5 mg :
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;

âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

ELIXABAN 2,5 mg :

Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

La dose recommandée d'Apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche :

La durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou :

La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

ELIXABAN 2,5 mg & 5 mg :

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire (FANV) :

La dose recommandée d'Apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour.

Diminution de dose :

La dose recommandée d'Apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Le traitement doit être poursuivi à long terme.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV) :

La dose recommandée d'Apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations médicales actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation).

La dose recommandée d'Apixaban pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récidive de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par Apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Recommandation de dose (tETEV)

	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	Suivis de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récidive de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie.

Oubli d'une dose :

Une dose oubliée le matin doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, et peut être prise en même temps que la dose du soir. Une dose oubliée le soir ne peut être prise qu'au cours de la même soirée, le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin. Le patient doit continuer dès le lendemain son traitement habituel d'une dose deux fois par jour, conformément à la prescription.

Relais de traitement :

Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à ELIXABAN® (et *vice versa*) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

Relais d'un antivitamine K (AVK) par ELIXABAN® :

Lorsque les patients passent d'un traitement par anti-vitamine K (AVK) à ELIXABAN®, le traitement par la warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par ELIXABAN® doit débuter dès que l'INR (International Normalized Ratio) est < 2.

Relais d'ELIXABAN® par un AVK :

Lorsque les patients passent d'ELIXABAN® à un (AVK), le traitement par ELIXABAN® doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'ELIXABAN® et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'ELIXABAN®. La co-administration d'ELIXABAN® et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2.

Sujets âgés :

pETEV (ELIXABAN 2,5 mg) et tETEV :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

FANV :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents.

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, les recommandations suivantes s'appliquent :

- ***ELIXABAN 2,5 mg*** : Pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), aucun ajustement posologique n'est nécessaire ;
- ***ELIXABAN 5 mg*** : Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), aucun ajustement posologique n'est nécessaire ;
- Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent :

- Pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), Apixaban sera utilisé avec précaution ;
- Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'Apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour.

On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, l'Apixaban n'est donc pas recommandé.

Insuffisance hépatique :

ELIXABAN® est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 × Limite Supérieure de la Normale (LSN)) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIXABAN® doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par ELIXABAN®, la fonction hépatique doit être évaluée.

Poids corporel :

pETEV (ELIXABAN 2,5 mg) et tETEV :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

FANV :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints.

Sexe :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Patients subissant une ablation par cathéter (FANV) :

Les patients peuvent continuer à utiliser Apixaban lors d'une ablation par cathéter.

Patients bénéficiant d'une cardioversion :

L'Apixaban peut être initié ou poursuivi chez les patients atteints de FANV bénéficiant d'une cardioversion.

Chez les patients non préalablement traités par anticoagulants, l'exclusion du thrombus auriculaire gauche utilisant une approche guidée par imagerie (par exemple une échocardiographie transœsophagienne (ETO) ou une tomodensitométrie (TDM)) avant la cardioversion doit être envisagée, conformément aux directives médicales établies.

Pour les patients initiant un traitement par Apixaban, 5 mg doivent être administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion afin de garantir une anticoagulation adéquate. Le schéma posologique doit être réduit à 2,5 mg d'Apixaban administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) si le patient répond aux critères de réduction de dose.

Si une cardioversion est nécessaire avant l'administration de 5 doses d'Apixaban, une dose de charge de 10 mg doit être administrée, suivie de 5 mg deux fois par jour. Le schéma posologique doit être réduit à une dose de charge de 5 mg suivie de 2,5 mg deux fois par jour si le patient répond aux critères de réduction de dose. L'administration de la dose de charge doit être administrée au moins 2 heures avant la cardioversion.

Pour tous les patients subissant une cardioversion, la confirmation que le patient a pris Apixaban tel que prescrit doit être obtenue avant la cardioversion. Les décisions sur l'initiation et la durée du traitement doivent prendre en compte les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients subissant une cardioversion.

Patients atteints de FANV et d'un Syndrome Coronaire Aigu (SCA) et/ou ayant subi une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP) :

Il existe une expérience limitée du traitement par Apixaban à la dose recommandée pour les patients atteints de FANV en association avec des agents anti plaquettaires chez les patients présentant un SCA et/ou ayant subi une ICP après hémostase.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Apixaban chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

ELIXABAN® doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas.

Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'ELIXABAN® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'ELIXABAN® peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 mL d'eau ou dans du glucose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique.

Les comprimés écrasés d'ELIXABAN® sont stables dans l'eau, le glucose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'Apixaban ou à l'un des excipients de ce médicament.

- Saignement actif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
- Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran étexilate, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant, lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ou lorsque l'HNF est administrée pendant l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Risque hémorragique :

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par Apixaban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par Apixaban doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère.

Bien que le traitement par Apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti-Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition à l'Apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alfa) antagonisant les effets pharmacodynamiques de l'Apixaban est disponible pour les adultes. Toutefois, sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (consulter le résumé des caractéristiques du produit de l'andexanet alfa). La transfusion de plasma frais congelé, l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant peut être envisagée. Cependant, il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs pour contrôler des saignements chez les patients pédiatriques et adultes ayant reçu de l'Apixaban.

Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase :

Compte tenu de la majoration du risque hémorragique, un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué.

L'utilisation concomitante d'Apixaban et d'agents antiagrégants plaquettaires augmente le risque hémorragique.

Des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou des inhibiteurs de la recapture de la

sérotonine et de la noradrénaline (SNRI) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique.
Après une intervention chirurgicale, l'administration concomitante d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et d'Apixaban n'est pas recommandée.
Chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par des antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être effectuée avant d'associer ce type de traitement avec l'Apixaban.
Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'Acide Acétyl Salicylique (AAS) a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous Apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an, et a majoré le risque hémorragique sous warfarine de 2,7 % par an à 4,6 % par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire concomitante a été limitée (2,1 %).
Une étude clinique a été menée pendant 6 mois chez des patients atteints de fibrillation atriale avec un SCA et/ou ayant subi une ICP, traités par un inhibiteur du P2Y12, avec ou sans AAS, et par un anticoagulant oral (Apixaban ou AVK). L'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure ou NMCP (*Non Majeure Cliniquement Pertinente*) selon la définition de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) de 16,4 % par an à 33,1 % par an chez les patients traités par Apixaban.
Au cours d'une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu sans fibrillation atriale, présentant de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par l'AAS ou l'association de l'AAS et du clopidogrel, une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH a été observée avec l'Apixaban (5,13 % par an) par rapport au placebo (2,04 % par an).

Utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus :
Il n'existe qu'une très faible expérience de l'utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus chez les patients recevant l'Apixaban.

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles :
La sécurité et l'efficacité de l'Apixaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, atteints ou non de fibrillation atriale. Par conséquent, l'utilisation d'Apixaban n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides :
Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris l'Apixaban, ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Interventions chirurgicales et procédures invasives :

L'Apixaban doit être interrompu au moins 48 heures avant une chirurgie programmée ou une procédure invasive comportant un risque hémorragique modéré ou élevé. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable.

L'Apixaban doit être interrompu au moins 24 heures avant une chirurgie programmée ou une procédure invasive comportant un risque hémorragique faible. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles toute hémorragie susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée.

Si l'intervention chirurgicale ou la procédure invasive ne peut pas être retardée, des précautions doivent être prises en tenant compte de l'augmentation du risque hémorragique. Ce risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, le traitement par Apixaban doit être repris dès que possible, si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie.

Pour les patients subissant une ablation par cathéter pour fibrillation atriale, le traitement par Apixaban ne doit pas être interrompu.

Interruption temporaire :

L'interruption d'un traitement anticoagulant, notamment par Apixaban, en raison d'une hémorragie active, d'une intervention chirurgicale programmée ou d'une procédure invasive expose les patients à une majoration du risque de thrombose. Les interruptions de traitement doivent être évitées, et dans le cas où une anticoagulation par Apixaban doit être suspendue temporairement, quelle que soit la raison, le traitement doit être repris dès que possible.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction :

La réalisation d'une anesthésie neuroaxiale (rachidienne/péridurale) ou d'une ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces événements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters péridiraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Les cathéters péridiraux ou intrathécaux à demeure doivent être retirés au minimum 5 heures avant la première administration d'Apixaban. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou péridurales répétées ou traumatiques. Les patients doivent être surveillés fréquemment à la recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (exemple : engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques sont identifiés, il est nécessaire de poser un diagnostic et de traiter en urgence. Avant toute intervention neuroaxiale, le médecin devra évaluer le bénéfice potentiel par rapport au risque encouru par les patients sous anticoagulants ou devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Il n'y a pas d'expérience clinique quant à l'utilisation de l'Apixaban avec des cathéters péridiraux ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et sur la base des données

pharmacocinétiques générales sur l'Apixaban, un intervalle de 20-30 heures (c'est-à-dire 2 fois la demi-vie) entre la dernière dose d'Apixaban et le retrait du cathéter doit être respecté, et au moins une dose doit être supprimée avant le retrait du cathéter. La dose suivante d'Apixaban pourrait être donnée au moins 5 heures après le retrait du cathéter. Comme avec tous les nouveaux médicaments anticoagulants, l'expérience clinique avec une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est par conséquent recommandée lors de l'utilisation de l'Apixaban avec ce type d'anesthésie.

Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :

L'Apixaban n'est pas recommandé en tant qu'alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, puisque la sécurité et l'efficacité de l'Apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Patients atteints de cancer actif :

Les patients atteints de cancer actif peuvent être à risque élevé à la fois de thrombose veineuse et d'hémorragies. Lorsque l'Apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients cancéreux, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.

Patients avec une insuffisance rénale :

Des données cliniques limitées indiquent que les concentrations plasmatiques d'Apixaban sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), ce qui peut conduire à une augmentation du risque hémorragique. (Pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV) : **ELIXABAN 2,5 mg**), le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de leur récidive (tETEV), l'Apixaban devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min).

Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) et les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'Apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour.

En raison de l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, l'Apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients âgés :

Un âge avancé peut augmenter le risque hémorragique.

Par ailleurs, l'administration concomitante d'Apixaban et d'AAS chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en raison du risque hémorragique potentiellement accru.

Poids corporel :

Un faible poids corporel (< 60 kg) peut augmenter le risque hémorragique.

Patients avec une insuffisance hépatique :
L'Apixaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B).
Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 x LSN ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'Apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp) :
L'utilisation d'Apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (exemple : ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier par 2 l'exposition à l'Apixaban, ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à l'Apixaban (exemple : insuffisance rénale sévère).

Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp :
L'administration concomitante d'Apixaban et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (exemple : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50 % de l'exposition à l'Apixaban. Dans une étude clinique chez des patients présentant une fibrillation atriale, une diminution de l'efficacité et un risque accru de saignement ont été observés lors de la co-administration d'Apixaban avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à l'Apixaban administré seul.
Chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, les recommandations suivantes s'appliquent :

- (Pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou : ***ELIXABAN 2,5 mg***), pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP, l'Apixaban doit être utilisé avec précaution ;
- Pour le traitement de la TVP et de l'EP, l'Apixaban ne doit pas être utilisé, l'efficacité pouvant être compromise.

ELIXABAN 2,5 mg :

Intervention chirurgicale pour fracture de hanche :
Lors des études cliniques, l'efficacité et la sécurité de l'Apixaban n'ont pas été évaluées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche. Par conséquent, l'Apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Paramètres biologiques :
Les paramètres de la coagulation [exemple : temps de prothrombine (TP), INR et temps de céphaline activé (TCA)] sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action de

l'Apixaban. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques prévues sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important.

Informations concernant les excipients à effet notoire :
Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement ≪ sans sodium ≫.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

L'administration concomitante d'Apixaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une augmentation de 2 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} de l'Apixaban.

L'utilisation d'Apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (exemple : ritonavir).

Les substances actives qui ne sont pas considérées comme des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : amiodarone, clarithromycine, diltiazem, fluconazole, naproxène, quinidine, vérapamil) devraient augmenter la concentration plasmatique d'Apixaban de façon moins marquée. Aucun ajustement posologique d'Apixaban n'est nécessaire en cas de co-administration avec des substances qui ne sont pas des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp. Par exemple, le diltiazem (360 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un faible inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la C_{max} de l'Apixaban. L'administration de naproxène (500 mg en dose unique), un inhibiteur de la P-gp mais pas du CYP3A4, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'Apixaban. La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), un inhibiteur de la P-gp et un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation respectivement de 1,6 fois et de 1,3 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} d'Apixaban.

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp :
La co-administration d'Apixaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution respectivement d'environ 54 % et 42 % de l'ASC moyenne et de la C_{max} moyenne de l'Apixaban. L'utilisation concomitante d'Apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (exemple : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'Apixaban. Aucun ajustement posologique de l'Apixaban n'est nécessaire en cas de traitement concomitant avec de tels médicaments, cependant chez les patients recevant un traitement

systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'Apixaban doit être utilisé avec précaution (pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou ***ELIXABAN 2,5 mg***), pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de la TVP et de l'EP.

L'Apixaban n'est pas recommandé pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'efficacité pouvant être compromise.

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, SSRI/SNRI et AINS :

Compte tenu du risque de saignement accru, un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant est contre-indiqué sauf dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant, lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée au cours de l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale.

Après administration combinée d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et d'Apixaban (5 mg en dose unique), un effet cumulatif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique évidente n'a été observée lors de la co-administration d'Apixaban et d'AAS à 325 mg une fois par jour.

La co-administration d'Apixaban et de clopidogrel (75 mg une fois par jour), ou la co-administration d'Apixaban, de 75 mg de clopidogrel et de 162 mg d'AAS une fois par jour ou de prasugrel (60 mg suivis de 10 mg une fois par jour) dans les études de phase I n'a pas montré d'augmentation notable du temps de saignement, ni d'inhibition supplémentaire de l'agrégation plaquettaire, par rapport à l'administration d'antiagrégants plaquettaires sans Apixaban. Les augmentations des tests de la coagulation (TQ, INR et TCA) ont été conformes à celles observées avec l'Apixaban seul.

L'administration de naproxène (500 mg), un inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'Apixaban. En regard, des augmentations des paramètres de la coagulation ont été observées avec l'Apixaban. Aucune modification de l'effet du naproxène sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique n'a été observée et aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée après l'administration concomitante d'Apixaban et de naproxène.

En dépit de ces observations, il se peut que des individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'Apixaban. L'Apixaban doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des SSRI/SNRI, des AINS, l'AAS et/ou des inhibiteurs du P2Y12 car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement.

Il n'existe qu'une expérience limitée de co-administration avec d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la dipyridamole,

le dextran ou la sulfinpyrazone) ou des agents thrombolytiques. Étant donné que de tels agents augmentent le risque d'hémorragie, la co-administration de ces médicaments avec l'Apixaban n'est pas recommandée.

Autres traitements concomitants :
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration d'Apixaban et d'aténolol ou de famotidine. La co-administration d'Apixaban 10 mg et d'aténolol 100 mg n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'Apixaban. Après administration simultanée de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne de l'Apixaban ont été inférieures de 15 % et 18 % à celles observées quand l'Apixaban est administré seul. La co-administration d'Apixaban 10 mg et de famotidine 40 mg n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} de l'Apixaban.

Effets de l'Apixaban sur d'autres médicaments :
Les études *in vitro* conduites sur l'Apixaban n'ont montré aucun effet inhibiteur de l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (CI 50 > 45 µM) et un faible effet inhibiteur de l'activité du CYP2C19 (CI 50 > 20 µM) à des concentrations d'Apixaban significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients.

L'Apixaban n'a pas entraîné d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 à des concentrations atteignant jusqu'à 20 µM. C'est pourquoi l'Apixaban ne devrait pas altérer la clairance métabolique de médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes. L'Apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp.

Dans les études conduites chez des volontaires sains, tel que décrit ci-dessous, l'Apixaban n'a pas altéré de manière significative les pharmacocinétiques de la digoxine, du naproxène ou de l'aténolol.

- Digoxine : la co-administration d'Apixaban (20 mg une fois par jour) et de digoxine (0,25 mg une fois par jour), un substrat de la P-gp, n'a pas affecté l'ASC ou la C_{max} de la digoxine. Ainsi, l'Apixaban n'inhibe pas le transport de substrat de la P-gp.
- Naproxène : la co-administration de doses uniques d'Apixaban (10 mg) et de naproxène (500 mg), un AINS couramment utilisé, n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du naproxène.
- Aténolol : la co-administration d'une dose unique d'Apixaban (10 mg) et d'aténolol (100 mg), un bêtabloquant courant, n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'aténolol.

Charbon activé :
L'administration de charbon activé réduit l'exposition à l'Apixaban.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Apixaban chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Apixaban pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'Apixaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'Apixaban passe dans le lait. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter/de suspendre le traitement par Apixaban, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études réalisées chez l'animal avec l'Apixaban n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité.

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

ELIXABAN® n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance :

La sécurité de l'Apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de phase III incluant plus de 21 000 patients : plus de 5000 patients dans des études portant sur la pETEV, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV, et plus de 4000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETEV (tETEV), pour une exposition moyenne totale de 20 jours, 1,7 an et 221 jours respectivement.

Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir tableau 3 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication).

Dans les études relatives à la prévention des ETEV, au total, 11 % des patients traités par **2,5 mg d'Apixaban** deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. L'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous Apixaban était de 10 % dans les études Apixaban vs énoxaparine.

Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous Apixaban était de 24,3 % dans l'étude Apixaban vs warfarine, et de 9,6 % dans l'étude Apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude Apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous Apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous Apixaban était de 0,18 % par an.

Dans les études tETEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous Apixaban était de 15,6 % dans l'étude Apixaban vs énoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude Apixaban vs placebo.

Liste tabulée des effets indésirables :

Le tableau 3 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ;

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour les pETEV, la FANV et les tETEV.

Tableau 3 : Tableau des effets indésirables			
Classe de systèmes d'organes	**Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV)**	**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)**	**Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent*
Angioœdème	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
Affections du système nerveux			
Hémorragie cérébrale†	Indéterminé	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires			
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Rare	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires			
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie intra-abdominale	Indéterminé	Peu fréquent	Indéterminé
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Épistaxis	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie du tractus respiratoire	Indéterminé	Rare	Rare
Affections gastro-intestinales			
Nausées	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie buccale	Indéterminé	Peu fréquent	Fréquent
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale, saignement gingival	Rare	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Indéterminé	Rare	Indéterminé
Affections hépatobiliaires			
Anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Élévation de la gamma-glutamyltransférase	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Élévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	Indéterminé	Peu fréquent	Fréquent
Alopécie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Indéterminé	Très rare	Indéterminé
Vascularite cutanée	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs			
Hémorragie musculaire	Rare	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Néphropathie liée aux anticoagulants	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
Affections des organes de reproduction et du sein			
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Hémorragie au site d'administration	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent
Investigations			

Sang occulte positif	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Contusion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie postprocédurale (y compris hématome postprocédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie traumatique	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent

** Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV).*
† Le terme "hémorragie cérébrale" inclut l'ensemble des hémorragies intracrâniennes ou intraspinales (par exemple AVC hémorragique ou les hémorragies du putamen, cérébelleuses, intraventriculaires, ou subdurales).
‡ Comprend la réaction anaphylactique, l'hypersensibilité médicamenteuse et l'hypersensibilité.
§ Comprend les saignements menstruels abondants, les saignements intermenstruels et l'hémorragie vaginale

L'utilisation d'Apixaban peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie posthémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet la surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le Système National de Pharmacovigilance : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) – Site web : www.ammps.gov.ma

4.9 Surdosage

Un surdosage d'Apixaban peut entraîner une augmentation du risque de saignement. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale, la transfusion de plasma frais congelé ou l'administration d'un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alfa), doit être envisagée.
Dans les études cliniques contrôlées, l'administration orale d'Apixaban à des sujets sains à des doses allant jusqu'à 50 mg par jour pendant 3 à 7 jours (25 mg deux fois par jour pendant 7

jours ou 50 mg une fois par jour pendant 3 jours) n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement pertinents.
Chez des sujets sains, l'administration de charbon activé 2 et 6 heures après l'administration d'une dose de 20 mg d'Apixaban a réduit l'ASC moyenne de l'Apixaban respectivement de 50 % et de 27 %, et n'a eu aucun impact sur la C_{max}. La demi-vie moyenne de l'Apixaban a diminué de 13,4 heures, lorsque l'Apixaban était administré seul, respectivement de 5,3 heures et 4,9 heures lorsque du charbon activé a été administré 2 et 6 heures après l'Apixaban. Par conséquent, l'administration de charbon activé peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou d'une administration accidentelle d'Apixaban.
L'hémodialyse a diminué de 14 % l'ASC de l'Apixaban chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal (MRST) lors de l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'Apixaban. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'Apixaban.
Dans les situations où la réversion de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'un saignement engageant le pronostic vital ou incontrôlé, un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alfa) est disponible. L'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra aussi être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques de l'Apixaban, telles que démontrés par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base dans les 4 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes d'un CCP contenant 4 facteurs chez des sujets sains. Cependant, il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs pour contrôler des saignements chez les personnes ayant reçu de l'Apixaban. Actuellement, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par Apixaban n'est pas documentée. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.
Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa, Code ATC : B01AF02.

Mécanisme d'action :

L'Apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. L'Apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. L'Apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. L'Apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'Apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique de l'Apixaban dans la prévention des thromboses veineuses et artérielles à des doses préservant une hémostase a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.

Effets pharmacodynamiques :

Les effets pharmacodynamiques de l'Apixaban sont le reflet de son mécanisme d'action (inhibition du facteur Xa). Du fait de l'inhibition du facteur Xa, l'Apixaban prolonge les résultats des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TQ), l'INR et le temps de céphaline activé (TCA). Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de l'Apixaban. Dans le test de génération de thrombine, l'Apixaban réduit l'ETP (*Endogenous Thrombin Potential*), une mesure de la production de thrombine dans le plasma humain.

L'Apixaban a également démontré une activité anti-Facteur Xa (AXA) évidente par la réduction de l'activité enzymatique du Facteur Xa dans de multiples kits anti-Facteur Xa commercialisés, cependant les résultats diffèrent selon les kits. Les données des études cliniques ne sont disponibles que pour le dosage par la méthode chromogénique Rotachrom® Heparin. L'activité anti-Facteur Xa montre une relation étroite linéaire et directe avec les concentrations plasmatiques d'Apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentrations plasmatiques d'Apixaban. La relation entre les concentrations plasmatiques d'Apixaban et l'activité anti-Facteur Xa est approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'Apixaban.

Le tableau 4 ci-dessous présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti-facteur Xa attendue pour chaque indication. ***(ELIXABAN 2,5 mg :*** Chez les patients traités par l'Apixaban en prévention des ETEV à la suite d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,6 fois des niveaux au pic et au creux). Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire traités par Apixaban en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,7 fois des niveaux au pic et au creux. Chez les patients traités par Apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP ou en prévention de la récidive de la TVP et de l'EP, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 2,2 fois des niveaux au pic et au creux.

Tableau 4 : Exposition à l'Apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Facteur Xa attendue

	Apixaban C_{max} (ng/mL)	**Apixaban C_{min} (ng/mL)**	**Activité anti-Facteur Xa max Apixaban (UI/mL)**	**Activité anti-Facteur Xa min Apixaban (UI/mL)**
	Médiane [5ème , 95ème percentiles]			
Prévention des ETEV : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou				
2,5 mg 2 fois/jour	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV				
2,5 mg 2 fois/jour*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]

5 mg 2 fois/jour	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV)				
2,5 mg 2 fois/jour	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg 2 fois/jour	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg 2 fois/jour	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

[*] *Population recevant une dose ajustée selon 2 des 3 critères de réduction de dose dans l'étude ARISTOTLE.*

Bien que le traitement par Apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, un test quantitatif étalonné anti-facteur Xa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut être utile de connaître l'exposition à l'Apixaban pour prendre une décision clinique.

Efficacité et tolérance :

Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

Le programme clinique de l'Apixaban a été réalisé afin de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'Apixaban en prévention des ETEV chez une large population de patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche ou de genou. Un total de 8464 patients ont été randomisés dans deux études pivots, en double aveugle, internationales, comparant 2,5 mg d'Apixaban 2 fois par jour par voie orale (4236 patients) ou 40 mg d'énoxaparine 1 fois par jour (4228 patients).

La population totale incluait 1262 patients (618 dans le groupe Apixaban) âgés de 75 ans ou plus, 1004 patients (499 dans le groupe Apixaban) ayant un faible poids corporel (≤ 60 kg), 1495 patients (743 dans le groupe Apixaban) ayant un IMC ≥ 33 kg/m^2, et 415 patients (203 dans le groupe Apixaban) présentant une insuffisance rénale modérée.

5407 patients programmés pour une prothèse totale de hanche ont été inclus dans l'étude ADVANCE-3, et 3057 patients programmés pour une prothèse totale de genou ont été inclus dans l'étude ADVANCE-2. Les sujets ont reçu soit 2,5 mg d'Apixaban 2 fois par jour par voie orale (PO) soit 40 mg d'énoxaparine 1 fois par jour par voie sous-cutanée (SC). La première dose d'Apixaban était donnée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, alors que l'administration d'énoxaparine était débutée 9 à 15 heures avant l'intervention. L'Apixaban et l'énoxaparine ont été administrés pendant 32 à 38 jours dans l'étude ADVANCE-3 et pendant 10 à 14 jours dans l'étude ADVANCE-2.

Sur la base des antécédents médicaux des populations étudiées dans ADVANCE-3 et ADVANCE-2 (8 464 patients), 46 % présentaient une hypertension, 10 % une hyperlipidémie, 9 % un diabète et 8 % une maladie coronarienne.

L'Apixaban a démontré une réduction statistiquement supérieure du critère principal, un critère composite rassemblant ETEV et décès de toutes causes, ainsi que du critère ETEV majeurs, un critère composite rassemblant thromboses veineuses profondes (TVP) proximales, embolies

pulmonaires (EP) non fatales et décès liés aux ETEV, comparé à l'énoxaparine dans les deux interventions chirurgicales pour prothèse de hanche et de genou (voir tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité des études pivot de phase III						
Étude	**ADVANCE-3 (hanche)**			**ADVANCE-2 (genou)**		
Traitement de l'étude Dose Durée du traitement	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 35 j ± 3	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 35 j ± 3	p	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 12 j ± 2	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 12 j ± 2	p
Total ETEV/décès toutes causes						
Nombre d'événements/sujets Taux d'événements	27/1949 1,39 %	74/1917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Risque relatif 95 % IC	0,36 (0,22 ; 0,54)			0,62 (0,51 ; 0,74)		
ETEV majeurs						
Nombre d'événements/sujets Taux d'événements	10/2199 0,45 %	25/2195 1,14 %	0,0107	13/1 195 1,09 %	26/1 199 2,17 %	0,0373
Risque relatif 95 % IC	0,40 (0,15 ; 0,80)			0,50 (0,26 ; 0,97)		

Les critères de tolérance des hémorragies majeures (critère combiné associant les hémorragies majeures et les hémorragies NMCP) et toutes les hémorragies ont montré des taux similaires chez les patients traités par Apixaban 2,5 mg par rapport à énoxaparine 40 mg (voir tableau 6). Tous les critères hémorragiques comprenaient les hémorragies au site de chirurgie.

Tableau 6 : Résultats d'hémorragies des études pivot de phase III*				
	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 35 j ± 3	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 35 j ± 3	Apixaban 2,5 mg PO 2 fois/j 12 j ± 2	Énoxaparine 40 mg SC 1 fois/j 12 j ± 2
Patients traités	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Période de traitement [(1)]				
Majeures	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)

Fatales	0	0	0	0
Majeures + NMCP	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Toutes	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Période de traitement postopératoire [(2)]				
Majeures	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatales	0	0	0	0
Majeures + NMCP	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Toutes	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

[*] *Tous les critères hémorragiques y compris hémorragie au site chirurgical.*

[(1)] *Inclut les événements survenus après la première administration d'énoxaparine (avant l'intervention chirurgicale).*

[(2)] *Inclut les événements survenus après la première administration d'Apixaban (après l'intervention chirurgicale).*

Les incidences globales des événements indésirables tels que saignement, anémie et taux anormal de transaminases (par exemple : taux d'ALAT) ont été numériquement plus faibles chez les patients sous Apixaban comparé à énoxaparine dans les études de phase II et III pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Dans l'étude de chirurgie pour prothèse de genou, 4 cas d'EP ont été diagnostiqués dans le bras Apixaban *versus* 0 cas dans le bras énoxaparine, dans la période en intention de traiter. Aucune explication ne peut être donnée sur ce nombre plus élevé d'EP.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) :

Au total, 23 799 patients ont été randomisés dans le programme clinique (ARISTOTLE : Apixaban *versus* warfarine ; AVERROES : Apixaban *versus* AAS) parmi lesquels 11 927 randomisés dans le groupe Apixaban.

Le programme a été conçu pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'Apixaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque supplémentaire, tels que :

- Antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
- Âge ≥ 75 ans ;
- Hypertension ;
- Diabète sucré ;
- Insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).

Étude ARISTOTLE :

Dans l'étude ARISTOTLE, 18 201 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle par Apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [4,7 %], ou warfarine (intervalle INR cible : 2,0-3,0). Les patients ont été exposés à la substance active de l'étude pendant une moyenne de 20 mois. La moyenne d'âge a été de

69,1 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,1 et 18,9 % des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.
Au cours de l'étude, l'Apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention de l'AVC (hémorragique ou ischémique) et de l'embolie systémique (voir tableau 7) par rapport à la warfarine.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9120 n (%/an)	**Warfarine N = 9081 n (%/an)**	**Risque relatif (IC 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66 ; 0,95)	0,0114
AVC				
- Ischémique ou non spécifié	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74 ; 1,13)	
- Hémorragique	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35 ; 0,75)	
Embolie systémique	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44 ; 1,75)	

Chez les patients randomisés dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) [INR 2-3] a été de 66 %.
L'Apixaban a entraîné une réduction des AVC et des embolies systémiques par rapport à la warfarine pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile supérieur de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour l'Apixaban par rapport à la warfarine a été de 0,73 (CI 95 % : 0,38 - 1,40).

Les critères secondaires principaux d'hémorragies majeures et de décès toutes causes ont été évalués dans le cadre d'une stratégie de test hiérarchique pré-spécifiée afin de contrôler l'erreur de type 1 globale dans l'étude. Une supériorité statistiquement significative a également été observée pour les critères secondaires principaux (hémorragie majeure et décès toutes causes) (voir Tableau 8). Avec l'amélioration de la surveillance de l'INR, les bénéfices observés avec l'Apixaban par rapport à la warfarine concernant les décès toutes causes ont diminué.

Tableau 8 : Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/an)	**Warfarine N = 9052 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeures*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 ; 0,80)	< 0,0001
- Fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
- Intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majeure + NMCP**	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61 ; 0,75)	< 0,0001
Total	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68 ; 0,75)	< 0,0001
Autres critères				
Décès toutes causes	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80 ; 1,00)	0,0465

Infarctus du myocarde	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66 ; 1,17)	

[*] *Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).*
[**] *NMCP : Non Majeur Cliniquement Pertinent.*

Le taux global d'interruptions de traitement liées aux effets indésirables a été de 1,8 % pour l'Apixaban et de 2,6 % pour la warfarine dans l'étude ARISTOTLE.
Les résultats d'efficacité pour des sous-groupes préspécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats d'efficacité principaux pour la population globale incluse dans l'étude.
L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures ISTH (notamment hémorragie du tractus GI supérieur, du tractus GI inférieur et hémorragie rectale) a été de 0,76 %/an avec l'Apixaban et de 0,86 %/an avec la warfarine.
Les résultats concernant les hémorragies majeures pour des sous-groupes préspécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats de la population globale incluse dans l'étude.

Étude AVERROES :

Dans l'étude AVERROES, 5 598 patients considérés par les investigateurs comme non éligibles à un traitement par AVK ont été randomisés pour recevoir 5 mg d'Apixaban deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [6,4 %], ou de l'AAS. L'AAS a été administré à une dose quotidienne unique de 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) ou 324 mg (6,6 %) à la discrétion de l'investigateur. Les patients ont été exposés à la substance active de l'étude pendant une moyenne de 14 mois. La moyenne d'âge a été de 69,9 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,0 et 13,6 % des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.
Les principales raisons de non-éligibilité des patients à un traitement par AVK dans l'étude AVERROES incluaient : incapacité ou difficulté à obtenir les INR aux intervalles fixés (42,6 %), refus du patient du traitement par un AVK (37,4 %), score $CHADS_2 = 1$ et avis du médecin ne recommandant pas un AVK (21,3 %), manque de fiabilité du patient quant à l'adhésion au schéma thérapeutique des AVK (15,0 %) et difficultés (présumées ou pas) de contacter le patient en cas de modification de dose en urgence (11,7 %).
L'étude AVERROES a été interrompue prématurément selon les recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves d'une réduction des AVC et des embolies systémiques associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable.
Le taux global des interruptions de traitement liées à des effets indésirables a été de 1,5 % pour l'Apixaban et de 1,3 % pour l'AAS dans l'étude AVERROES.
Dans l'étude, l'Apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention des AVC (hémorragique, ischémique ou non spécifié) ou des embolies systémiques (voir tableau 9) par rapport à l'AAS.

Tableau 9 : Principaux critères d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES				
	Apixaban N = 2 807 n (%/an)	**AAS N = 2 791 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique [1]	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32 ; 0,62)	< 0,0001
AVC				
- ischémique ou non spécifié	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31 ; 0,63)	
- hémorragique	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24 ; 1,88)	
Embolie systémique	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03 ; 0,68)	
AVC, embolie systémique, IDM ou mortalité vasculaire [1][2]	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53 ; 0,83)	0,003
- infarctus du myocarde	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50 ; 1,48)	
- mortalité vasculaire	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65 ; 1,17)	
Décès toutes causes [2]	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62 ; 1,02)	0,068

[1] *Évalué par stratégie séquentielle conçue pour contrôler l'erreur globale de type 1 au cours de l'étude.*
[2] *Critère secondaire.*

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'Apixaban et l'AAS sur l'incidence des hémorragies majeures (voir tableau 10).

Tableau 10 : Événements hémorragiques chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES				
	Apixaban N = 2798 n (%/an)	**AAS N = 2780 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
Majeure [1]	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96 ; 2,45)	0,0716
- Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
- Intracrânienne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeure + NMCP [2]	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07 ; 1,78)	0,0144
Total	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10 ; 1,53)	0,0017

[1] *Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).*
[2] *Non Majeur Cliniquement Pertinent.*

Patients atteints de FANV avec SCA et/ou ayant subi une ICP :

AUGUSTUS, une étude ouverte, randomisée, contrôlée, avec un plan factoriel de 2 par 2, a recruté 4614 patients atteints de FANV ayant eu un SCA (43 %) et/ou ayant subi une ICP (56 %). Tous les patients ont reçu un traitement de base par un inhibiteur du P2Y12 (le clopidogrel dans 90,3 % des cas) prescrit selon les recommandations standard locales de traitement.

Les patients ont été randomisés jusqu'à 14 jours après le SCA et/ou l'ICP et traités d'une part soit par de l'Apixaban 5 mg deux fois par jour (2,5 mg deux fois par jour si au moins deux des critères de réduction de dose étaient remplis ; 4,2 % ont reçu une dose réduite) ou par un AVK, et d'autre part soit par de l'AAS (81 mg une fois par jour) ou par un placebo. L'âge moyen était de 69,9 ans, 94 % des patients randomisés avait un score CHA_2DS_2-VASc > 2, et 47 % avait un score HAS-BLED > 3. Pour les patients randomisés dans le bras AVK, le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (INR 2-3) était de 56 %, avec 32 % de temps en dessous du TTR et 12 % au-dessus du TTR.

L'objectif principal de l'étude AUGUSTUS était d'évaluer la sécurité via un critère principal sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH. Dans la comparaison Apixaban *versus* AVK, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH à 6 mois a été atteint pour 241 (10,5 %) et 332 (14,7 %) patients respectivement dans le bras Apixaban et dans le bras AVK (HR = 0,69 ; IC de 95 % : 0,58 ; 0,82 ; 2-sided p < 0,0001 pour l'hypothèse de non-infériorité et p < 0,0001 pour l'hypothèse de supériorité). Dans le bras AVK, des analyses additionnelles utilisant des sous-groupes par TTR ont montré que le taux le plus élevé d'hémorragies était associé au quartile du TTR le plus bas. Le taux d'hémorragies était similaire entre l'Apixaban et le quartile du TTR le plus élevé.

Dans la comparaison AAS *versus* placebo, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH à 6 mois a été atteint pour 367 (16,1 %) et 204 (9,0 %) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo (HR = 1,88, IC de 95 % : 1,58 ; 2,23 ; 2-sided p < 0,0001).

En particulier, chez les patients traités avec Apixaban, les hémorragies majeures ou NMCP ont eu lieu chez 157 (13,7 %) et 84 (7,4 %) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo. Chez les patients traités par AVK, les hémorragies majeures ou NMCP ont eu lieu chez 208 (18,5 %) et 122 (10,8 %) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo.

D'autres effets du traitement ont été évalués en tant qu'objectif secondaire de l'étude, avec des critères composites.

En comparant le bras Apixaban *versus* AVK, le critère composite de décès ou de ré-hospitalisation a été atteint pour 541 (23,5 %) et 632 (27,4 %) patients respectivement dans le bras Apixaban et dans le bras AVK. Le critère composite de décès ou d'évènement ischémique (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose d'endoprothèse ou revascularisation urgente) a été atteint pour 170 (7,4 %) et 182 (7,9 %) patients respectivement dans le bras Apixaban et dans le bras AVK.

En comparant le bras AAS *versus* placebo, le critère composite de décès ou de ré-hospitalisation a été atteint pour 604 (26,2 %) et 569 (24,7 %) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo. Le critère composite de décès ou d'évènement ischémique (accident

vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose d'endoprothèse ou revascularisation urgente) a été atteint pour 163 (7,1 %) et 189 (8,2 %) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo.

Patients bénéficiant d'une cardioversion :

EMANATE, une étude multicentrique ouverte, a recruté 1500 patients adultes qui étaient soit naïfs d'anticoagulants oraux, soit prétraités depuis moins de 48 heures, et programmés pour une cardioversion de la FANV. Les patients ont été randomisés 1:1 afin d'être traités par Apixaban ou par héparine et/ou AVK pour la prévention des événements cardiovasculaires. Une cardioversion électrique et/ou pharmacologique a été réalisée après au moins 5 doses de 5 mg deux fois par jour d'Apixaban (ou 2,5 mg deux fois par jour chez des patients sélectionnés) ou au moins 2 heures après une dose de charge de 10 mg (ou une dose de charge de 5 mg chez des patients sélectionnés) si une cardioversion antérieure était nécessaire. Dans le groupe Apixaban, 342 patients ont reçu une dose de charge (331 patients ont reçu la dose de 10 mg et 11 patients ont reçu la dose de 5 mg).

Il n'y a eu aucun AVC (0 %) dans le groupe Apixaban (n = 753) et 6 (0,80 %) AVC dans le groupe héparine et/ou AVK (n = 747 ; RR 0,00 ; IC 95 % [0,00 - 0,64]). La mortalité toute cause est survenue chez 2 patients (0,27 %) du groupe Apixaban et 1 patient (0,13 %) du groupe héparine et/ou AVK. Aucun événement d'embolie systémique n'a été signalé.

Des saignements majeurs et des hémorragies NMCP sont survenus respectivement chez 3 (0,41 %) et 11 (1,50 %) patients du groupe Apixaban, contre 6 (0,83 %) et 13 (1,80 %) patients du groupe héparine et/ou AVK.

Cette étude exploratoire a montré une efficacité et une innocuité comparables entre les groupes de traitement Apixaban et héparine et/ou AVK dans le cadre de la cardioversion.

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV) :

Le programme clinique (AMPLIFY : Apixaban *versus* énoxaparine/warfarine, AMPLIFY-EXT : Apixaban *versus* placebo) a été réalisé afin de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'Apixaban dans le traitement de la TVP et/ou de l'EP (AMPLIFY). Le traitement a été prolongé pour la prévention de la TVP et/ou de l'EP récidivantes après 6 à 12 mois de traitement anticoagulant pour une TVP et/ou une EP (AMPLIFY-EXT). Les deux études étaient des essais internationaux randomisés, à groupes parallèles, en double aveugle, menés auprès de patients atteints de TVP proximale symptomatique ou d'EP symptomatique. L'ensemble des critères de tolérance et d'efficacité ont été prédéfinis par un comité indépendant maintenu en aveugle.

Étude AMPLIFY :

Dans l'étude AMPLIFY, au total 5395 patients ont été randomisés en vue d'être traités par Apixaban 10 mg par voie orale deux fois par jour durant 7 jours suivi de 5 mg d'Apixaban par voie orale deux fois par jour durant 6 mois, ou par énoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour durant au moins 5 jours (jusqu'à obtention d'un INR ≥ 2) et par warfarine (fourchette cible de l'INR 2,0 à 3,0) par voie orale durant 6 mois.

L'âge moyen était de 56,9 ans, et 89,8 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués.

Pour les patients randomisés traités par warfarine, le pourcentage moyen de temps dans la zone thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,9. L'Apixaban a montré une réduction des récidives d'ETEV symptomatiques ou de la mortalité liée aux ETEV pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile le plus élevé de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour Apixaban vs énoxaparine/warfarine était de 0,79 (IC à 95 % : 0,39-1,61).
Dans l'étude, l'Apixaban s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine/warfarine en termes de critère principal composite des récidives d'ETEV symptomatiques (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de mortalité liée aux ETEV validés par le comité de jugement (voir tableau 11).

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2609 n (%)	**Énoxaparine/warfrine N = 2635 n (%)**	**Risque relatif (IC 95 %)**
ETEV ou mortalité liée aux ETEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60-1,18) *
- TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
- EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
- Mortalité liée aux ETEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETEV ou mortalité de toutes causes	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61-1,08)
ETEV ou mortalité d'origine CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57-1,11)
ETEV, mortalité liée aux ETEV, ou hémorragie majeure	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47-0,83)

* *Non inférieur comparé à énoxaparine/warfarine (valeur de p < 0,0001).*

L'efficacité de l'Apixaban dans le traitement initial des ETEV était constante entre les patients traités pour une EP (risque relatif : 0,9 ; IC à 95 % : 0,5-1,6) ou une TVP (risque relatif : 0,8 ; IC à 95 % : 0,5-1,3). L'efficacité entre les sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la fonction rénale, l'étendue de l'EP, la localisation du thrombus de la TVP, et l'administration antérieure d'héparine parentérale était généralement cohérente.
Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure. Dans l'étude, l'Apixaban a été statistiquement supérieur à l'énoxaparine/warfarine sur le critère principal de tolérance (risque relatif : 0,31 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,17-0,55 ; valeur de p < 0,0001) : voir tableau 12.

Tableau 12 : Résultats de saignement de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2676 n (%)	**Énoxaparine/warfarine N = 2689 n (%)**	**Risque relatif (IC 95 %)**
Majeur	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17-0,55)

Majeur + NMCP	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36-0,55)
Mineur	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54-0,70)
Tous	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53-0,66)

L'hémorragie majeure et les hémorragies NMCP déterminées par le comité d'adjudication indépendant, quel que soit le site anatomique, ont été généralement plus faibles dans le groupe Apixaban comparé au groupe énoxaparine/warfarine. Les hémorragies gastro-intestinales majeures définies selon les critères ISTH sont survenues chez 6 (0,2 %) des patients traités par Apixaban et 17 (0,6 %) des patients traités par énoxaparine/warfarine.

Étude AMPLIFY-EXT :

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2482 patients au total ont été randomisés afin d'être traités soit par 2,5 mg d'Apixaban par voie orale deux fois par jour, ou 5 mg d'Apixaban par voie orale deux fois par jour, ou pour recevoir un placebo durant 12 mois après avoir achevé un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois. Parmi ceux-ci, 836 patients (33,7 %) avaient participé à l'étude AMPLIFY avant l'inclusion dans l'étude AMPLIFY-EXT.

L'âge moyen était de 56,7 ans, et 91,7 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués.

Dans l'étude, les deux posologies d'Apixaban étaient statistiquement supérieures au placebo en ce qui concerne le critère principal, à savoir un ETEV symptomatique récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou un décès toutes causes (voir tableau 13).

Tableau 13 : Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY-EXT

Apixaban 2,5 mg (N = 840) n (%)	**Apixaban 5,0 mg (N = 813) n (%)**	**Placebo (N = 829) n (%)**	**Risque relatif (IC 95 %)**	
			Apixaban 2,5 mg *vs* placebo	**Apixaban 5,0 mg *vs* placebo**
ETEV récidivant ou décès toutes causes				
19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15-0,40) *	0,19 (0,11-0,33) *
*TVP***				
6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
*EP***				
7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Décès toutes causes				
6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETEV récidivant ou décès lié à un ETEV				
14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11-0,33)	0,20 (0,11-0,34)
ETEV récidivant ou décès d'origine CV				
14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10-0,32)	0,19 (0,11-0,33)
*TVP non fatale****				
6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05-0,26)	0,15 (0,07-0,32)
*EP non fatale****				

8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22-1,21)	0,27 (0,09-0,80)
Décès liés à un ETEV				
2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06-1,37)	0,45 (0,12-1,71)

[*] *Valeur de P < 0,0001.*

[**] *Pour les patients présentant plus d'un événement contribuant au critère composite, seul le premier événement a été rapporté (par ex si un sujet avait subi une TVP puis une EP, seule la TVP était rapportée).*

[***] *Les sujets individuels pouvaient avoir subi plus d'un événement et être représentés dans les deux classifications.*

L'efficacité de l'Apixaban dans la prévention d'une récidive d'un ETEV s'est maintenue dans les sous-groupes incluant l'âge, le sexe, l'IMC et la fonction rénale.

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure durant la période de traitement. Dans l'étude, l'incidence de l'hémorragie majeure pour les deux posologies d'Apixaban n'a pas été statistiquement différente du placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes d'incidence des hémorragies majeures + NMCP, mineures, et totales entre les groupes traités par Apixaban 2,5 mg deux fois par jour et placebo (voir tableau 14).

Tableau 14 : Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY-EXT

Apixaban 2,5 mg (N = 840) n (%)	**Apixaban 5,0 mg (N = 811) n (%)**	**Placebo (N = 826) n (%)**	**Risque relatif (IC 95 %)**	
			Apixaban 2,5 mg *vs* placebo	**Apixaban 5,0 mg *vs* placebo**
Majeure				
2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09-2,64)	0,25 (0,03-2,24)
Majeure + NMCP				
27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69-2,10)	1,62 (0,96-2,73)
Mineure				
75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91-1,75)	1,70 (1,25-2,31)
Totale				
94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93-1,65)	1,65 (1,26-2,16)

Les hémorragies gastro-intestinales majeures définies selon les critères ISTH sont survenues chez 1 (0,1 %) patient traité par Apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour, et chez aucun des patients traités par la dose de 2,5 mg deux fois par jour, et 1 (0,1 %) patient recevant le placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'Apixaban est d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg. L'Apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ou la C_{max} de l'Apixaban à une dose de 10 mg. Apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Apixaban a démontré une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose jusqu'à des doses orales de 10 mg. A des doses ≥ 25 mg, l'Apixaban

montre une absorption limitée par la dissolution avec une diminution de la biodisponibilité. Les paramètres d'exposition à l'Apixaban varient de manière faible à modérée avec une variabilité intra-individuelle et interindividuelle respectivement de ~ 20 % CV (coefficient de variation) et ~ 30 % CV.
Après administration orale de 10 mg d'Apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés et mis en suspension dans 30 mL d'eau, l'exposition était comparable à l'exposition après l'administration orale de 2 comprimés de 5 mg entiers. Après administration orale de 10 mg d'Apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés avec 30 g de compote de pomme, la Cmax et l'ASC étaient plus basses de 21 % et 16 %, respectivement par rapport à l'administration de 2 comprimés entiers de 5 mg. La réduction de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.
Après administration d'un comprimé d'Apixaban de 5 mg écrasé et mis en suspension dans 60 mL de glucose à 5 % et administré par une sonde nasogastrique, l'exposition était similaire à celle observée dans d'autres études cliniques chez des sujets sains recevant une dose unique de 5 mg d'Apixaban en comprimé.
Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible, proportionnel à la dose d'Apixaban, les résultats de biodisponibilité issus des études menées sont applicables aux doses plus faibles d'Apixaban.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % chez l'homme. Le volume de distribution (V_d) est d'environ 21 litres.

Biotransformation et élimination

Les voies d'élimination de l'Apixaban sont multiples. Environ 25 % de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles. L'excrétion rénale de l'Apixaban comptait pour environ 27 % de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaire et intestinale directe ont été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques.
La clairance totale de l'Apixaban est d'environ 3,3 L/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures.
Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5 avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. La substance active principale est Apixaban inchangé, retrouvé dans le plasma humain, sans métabolites actifs circulants. L'Apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Sujets âgés

Les patients âgés (plus de 65 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients jeunes, avec des valeurs moyennes d'ASC d'environ 32 % supérieures et aucune différence sur la C_{max}.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration d'Apixaban. Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition à Apixaban et la diminution de la fonction rénale, évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine. Chez les individus atteints d'insuffisance

rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques d'Apixaban (ASC) ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44 %, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale.
L'insuffisance rénale n'a pas d'effet évident sur la relation entre la concentration plasmatique d'Apixaban et l'activité anti-Facteur Xa.
Chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal, l'ASC d'Apixaban était augmentée de 36 % par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale lorsqu'une dose unique de 5 mg d'Apixaban était administrée immédiatement après l'hémodialyse. L'hémodialyse commencée deux heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'Apixaban diminuait de 14 % l'ASC de l'Apixaban chez les patients atteints d'une MRST, ce qui correspond à une clairance de l'Apixaban par la dialyse de 18 mL/min. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'Apixaban.

Insuffisance hépatique

Dans une étude comparant 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A score 5 [n = 6] et score 6 [n = 2]) et 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B score 7 [n = 6] et score 8 [n = 2]), à 16 volontaires sains, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'Apixaban 5 mg n'ont pas été altérées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Les modifications de l'activité anti-facteur Xa et de l'INR ont été comparables chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et chez les volontaires sains.

Sexe

L'exposition à l'Apixaban a été supérieure d'environ 18 % chez les femmes *versus* chez les hommes.

Origine ethnique et race

Les résultats de l'étude de phase I n'ont montré aucune différence perceptible entre la pharmacocinétique d'Apixaban chez les sujets Blancs/Caucasiens, les Asiatiques et les Noirs/Afro-américains. Les observations de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par Apixaban ont été généralement cohérentes avec les résultats des études de phase I.

Poids corporel

Comparé à l'exposition à l'Apixaban observée chez les sujets pesants entre 65 et 85 kg, un poids > 120 kg a été associé à une exposition inférieure de 30 % et un poids < 50 kg a été associé à une exposition supérieure de 30 %.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique d'Apixaban et plusieurs critères d'évaluation PD (activité anti-Facteur Xa, INR, TQ, TCA) a été évalué après administration d'une large gamme de doses (de 0,5 mg à 50 mg). Le rapport entre la concentration plasmatique de l'Apixaban et l'activité anti-facteur Xa a été le mieux décrit par un modèle linéaire. Le rapport PK/PD observé chez les patients a été cohérent avec celui établi chez les volontaires sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets majeurs observés dans les études de toxicologie en administrations répétées ont été ceux liés à l'action pharmacodynamique d'Apixaban sur les paramètres de la coagulation sanguine. Dans les études de toxicologie, une tendance à peu, voire pas, d'augmentation des saignements a été observée. Cependant, comme cela peut être dû à une sensibilité plus faible des espèces animales non cliniques comparé à l'homme, ce résultat doit être interprété avec prudence lors de l'extrapolation chez l'homme.

Dans le lait des rats, un rapport élevé entre le lait et le plasma maternel a été observé (C_{max} d'environ 8, ASC d'environ 30), peut-être en raison d'un transport actif dans le lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

36 mois.

6.3 Précautions particulières de conservation

Le produit ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

6.4 Nature du conditionnement primaire

ELIXABAN® comprimés pelliculés sont conditionnés dans des blisters PVC-PE-PVDC transparent / Aluminium. Chaque blister contient 10 comprimés pelliculés.

6.5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : AFRIC-PHAR

Date de publication : SEPTEMBRE 2026