RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

APIXAN 5 mg
Comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Apixaban …….....5 mg.
Excipient ……..…….q.s.p un Comprimé pelliculé sécable.
Excipient à effet notoire : Lactose
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 4.4. pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes en fibrillation auriculaire 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) chez les adultes
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 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 (voir également rubrique 5.1).

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 (voir rubrique 4.4).

Traitement des ETEV et prévention de la récidive d'ETEV chez les patients pédiatriques

Le traitement par apixaban chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans doit être instauré à l'issue d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours (voir rubrique 5.1).

Le traitement par apixaban chez les patients pédiatriques repose sur un schéma posologique défini par palier en fonction du poids. La dose recommandée d'apixaban chez les patients pédiatriques pesant ≥ 35 kg est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Recommandation de dose pour le traitement des ETEV et la prévention de la récidive d'ETEV chez les patients pédiatriques pesant ≥ 35 kg (après traitement anticoagulant initial par voie parentérale)

	Jours 1 à 7		Jour 8 et au-delà	
Poids corporel (kg)	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
≥ 35	10 mg deux fois par jour	20 mg	5 mg deux fois par jour	10 mg

Pour les patients pédiatriques pesant < 35 kg, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour APIXABAN granulés en gélules à ouvrir et APIXABAN granulés enrobés en sachet.

Sur la base des recommandations de traitement des ETEV dans la population pédiatrique, la durée du traitement global doit être personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement et du risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

Oubli d'une dose chez les patients adultes et pédiatriques

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 APIXAN (et *vice versa*) peut se faire

à l'heure prévue de la dose suivante (voir rubrique 4.5). Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par APIXAN
Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par APIXAN doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2.

Relais d'APIXAN par un AVK
Lorsque les patients passent d'APIXAN à un AVK, le traitement par APIXAN doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'APIXAN et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue d'APIXAN. La co-administration d'APIXAN et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2.
Aucune donnée n'est disponible pour les patients pédiatriques.

Sujets âgés
tETEV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2)

FANV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2).

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

- 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 (voir rubrique 5.2).
- 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 de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose est nécessaire (voir la sous-rubrique ci-dessus intitulée Diminution de dose). En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent (voir rubriques 4.4 et 5.2) :
- pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), apixaban devra être 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, apixaban n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
Sur la base des données chez les adultes et des données limitées chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'apixaban n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique

APIXAN est contre-indiqué chez les patients adultes présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3).

Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x Limite Supérieure de la Normale [LSN]) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, APIXAN doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant initiation du traitement par APIXAN, la fonction hépatique doit être évaluée.

L'apixaban n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique.

Poids corporel

tETEV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.2)
FANV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2).

L'administration d'apixaban chez les patients pédiatriques repose sur un schéma posologique à dose fixe, défini par palier en fonction du poids (voir rubrique 4.2).

Sexe

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Patients subissant une ablation par cathéter (FANV)

Les patients peuvent continuer à utiliser apixaban lors d'une ablation par cathéter (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Patients bénéficiant d'une cardioversion

L'apixaban peut être initié ou poursuivi chez les patients adultes atteints de FANV susceptibles de bénéficier 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 (voir rubrique 5.1). 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 (voir ci-dessus rubriques *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*).

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 (voir rubriques *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*). L'administration de la dose de charge doit être administrée au moins 2 heures avant la cardioversion (voir rubrique 5.1).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'APIXAN chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans n'ont pas été établies dans les indications autres que le traitement des ETEV et la prévention de la récidive d'ETEV. Aucune donnée n'est disponible chez les nouveau-nés et pour dd'autres indications (voir également rubrique 5.1). Par conséquent, APIXAN n'est pas recommandé pour une utilisation chez les nouveau-nés et les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans dans les indications autres que le traitement des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) et la prévention de la récidive d'ETEV.

La sécurité et l'efficacité d'APIXAN chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies pour l'indication de prévention des thromboembolies. Les données actuellement disponibles sur la prévention des thromboembolies sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration chez les patients adultes et pédiatriques

Voie orale

APIXAN 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'APIXAN peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, du glucose à 5 %, du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale (voir la rubrique 5.2). De manière alternative, les comprimés d'APIXAN 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 (voir la rubrique 5.2).

Les comprimés écrasés d'APIXAN 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 la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Saignement actif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 5.2).

  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 (voir rubrique 4.2), 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 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales 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 (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif étalonné 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 (voir rubrique 5.1).

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 pourra 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 (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'apixaban et d'agents antiagrégants plaquettaires augmente le risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 4.5).
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 APIXAN.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients adultes 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 %) (voir rubrique 5.1).
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 (voir rubrique 5.1).

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).

Dans l'étude CV185325, aucun événement hémorragique cliniquement important n'a été rapporté chez les 12 patients pédiatriques traités par l'administration concomitante d'apixaban et d'AAS ≤ 165 mg par jour.

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 (voir rubrique 4.5).

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles
La sécurité et l'efficacité d'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.

L'apixaban n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; par conséquent, l'utilisation de l'apixaban n'est pas recommandée.

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
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.

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 la cardioversion voir rubrique 4.2).

Pour les patients subissant une ablation par cathéter pour fibrillation atriale, le traitement par apixaban ne doit pas être interrompu (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

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 (anesthésie 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 évènements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Les cathéters périduraux 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 (ex, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si un trouble neurologique est identifié, 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 traités par 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 périduraux 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 peut 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.

Aucune donnée n'est disponible concernant le moment de mise en place ou de retrait d'un cathéter neuraxial chez les patients pédiatriques sous apixaban. Dans de tels cas, il conviendra d'interrompre l'apixaban et d'envisager un anticoagulant parentéral à courte durée d'action.

Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire
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 d'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 (voir aussi rubrique 4.3).

Patients avec une insuffisance rénale
Patients adultes
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 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 chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.2).

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, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients pédiatriques
Les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été étudiés et ne doivent donc pas recevoir d'apixaban (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients âgés
Un âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2).
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
Chez les adultes, un faible poids corporel (< 60 kg) peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2)

Patients avec une insuffisance hépatique
Apixaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3).

Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2)

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B) (voir rubriques 4.2 et 5.2).
Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 × LSN ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 5.2). Avant initiation du traitement par apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

L’apixaban n’a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints d’insuffisance hépatique.

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 (ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier par 2 l’exposition à apixaban (voir rubrique 4.5), ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à apixaban (ex : insuffisance rénale sévère). Aucune donnée clinique n’est disponible chez les patients pédiatriques recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.5).
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 (ex : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d’environ 50 % de l’exposition à 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 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 (voir rubrique 4.5) :

- 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, apixaban doit être utilisé avec précaution ;
- pour le traitement de la TVP et de l’EP, apixaban ne doit pas être utilisé, l’efficacité pouvant être compromise

Aucune donnée clinique n’est disponible chez les patients pédiatriques recevant simultanément un traitement systémique par des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Paramètres biologiques

Les paramètres de la coagulation [ex : temps de prothrombine (TP), INR et temps de céphaline activé (TCA)] sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d’action d'apixaban. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important (voir rubrique 5.1).

Informations concernant les excipients
APIXAN 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 (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d’autres médicaments 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} d'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 (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir) (voir rubrique 4.4).

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} d'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}, d'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 d'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. Aucun ajustement posologique d'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, apixaban doit être utilisé avec précaution pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la revidice de la TVP et de l'EP. 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 (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.3).

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'AASà 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 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} d'apixaban.
En regard, des augmentations des paramètres de la coagulation ont été observées avec 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. 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 (voir rubrique 4.4).

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. Etant donné que de tels agents augmentent le risque d'hémorragie, la co-administration de ces médicaments avec apixaban n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude CV185325, aucun événement hémorragique cliniquement important n'a été rapporté chez les 12 patients pédiatriques traités par l'administration concomitante d'apixaban et d'AAS ≤ 165 mg par jour.

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 d'apixaban. Après administration simultanée de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne d'apixaban ont été inférieures de 15 % et 18 % à celles observées quand 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} d'apixaban.

Effets d'apixaban sur d'autres médicaments
Les études *in vitro* conduites sur apixaban n'ont montré aucun effet inhibiteur de l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (CI50 > 45 μM) et un faible effet inhibiteur de l'activité du CYP2C19 (CI50 > 20 μM) à des concentrations d'apixaban significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients. Apixaban n'a pas entraîné d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 à des concentrations atteignant jusqu'à 20 μM. C'est pourquoi apixaban ne devrait pas altérer la clairance métabolique de médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes. Apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp.

Dans les études conduites chez des volontaires sains, tel que décrit ci-dessous, 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, 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 béta-bloquant courant, n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'aténolol.

Charbon activé
L'administration de charbon activé réduit l'exposition à apixaban (voir rubrique 4.9).

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez les patients pédiatriques. Les données d'interaction mentionnées ci-dessus ont été obtenues chez les adultes et les mises en garde de la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

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 (voir rubrique 5.3). 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 dans le lait (voir rubrique 5.3). 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 prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Les études réalisées chez l'animal avec apixaban n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

APIXAN 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
Chez les adultes, la sécurité de l'apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de Phase III incluant plus de 21 000 patients : plus de 5 000 patients dans des études portant sur la pETEV, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4 000 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 (voir rubrique 5.1).
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 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 de

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 (voir rubrique 5.1).

Tableau des effets indésirables
Le Tableau 3 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) chez les adultes pour la FANV et la pETEV ou les tETEV et chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans pour les tETEV et la prévention de la récidive d'ETEV.

Les fréquences des effets indésirables chez les patients pédiatriques présentés dans le tableau 3 sont issues de l'étude CV185325, dans laquelle les patients ont reçu de l'apixaban pour le traitement des ETEV et la prévention de la récidive d'ETEV.

Tableau 3 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**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) chez les patients adultes**	**Traitement des ETEV et prévention de la récidive d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans.**
Affections hématologiques et du système lymphatique			

Anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent‡
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent*	Fréquent
Angioedème	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
Affections du système nerveux			
Hémorragie cérébrale†	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Affections oculaires			
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Affections vasculaires			
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Hémorragie intra-abdominale	Peu fréquent	Indéterminé	Indéterminé

Classe de systèmes d'organes	**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) chez les patients adultes**	**Traitement des ETEV et prévention de la récidive d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans.**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Épistaxis	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Hémorragie du tractus respiratoire	Rare	Rare	Indéterminé
Affections gastro-intestinales			

Nausées	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent	Fréquent	Indéterminé
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Hémorragie buccale	Peu fréquent	Fréquent	Indéterminé
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Hémorragie rectale, saignement gingival	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare	Indéterminé	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	Fréquent
Élévation de la gamma-glutamyltransférase	Fréquent	Fréquent	Indéterminé
Élévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Érythème polymorphe	Très rare	Indéterminé	Indéterminé
Vascularite cutanée	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
Hémorragie musculaire	Rare	Peu fréquent	Indéterminé
Affections du rein et des voies urinaires			
Hématurie	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	**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) chez les patients adultes**	**Traitement des ETEV et prévention de la récidive d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans.**
Néphropathie liée aux anticoagulants	Indeterminé	Indeterminé	Indeterminé
Affections des organes de reproduction et du sein			
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent[§]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			

Hémorragie au site d'administration	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Investigations			
Sang occulte positif	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Contusion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie post-procédurale (y compris hématome post-procédural, 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	Fréquent
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé

* 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 post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité de l'apixaban a été examinée dans 1 étude clinique de Phase I et dans 3 études cliniques de Phase II/III incluant 970 patients. Parmi ces patients, 568 ont reçu une ou plusieurs doses d'apixaban pour une exposition moyenne totale de 1, 24, 331 et 80 jours, respectivement (voir rubrique 5.1). Les patients ont reçu des doses ajustées en fonction de leur poids d'une formulation d'apixaban adaptée à leur âge.

Globalement, le profil de sécurité de l'apixaban chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans était semblable à celui des adultes et était généralement cohérent dans tous les groupes d'âges pédiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient l'épistaxis et l'hémorragie vaginale anormale (voir tableau 3 pour le profil et la fréquence des effets indésirables par indication).

Chez les patients pédiatriques, l'épistaxis (très fréquent), l'hémorragie vaginale anormale (très fréquent), l'hypersensibilité et l'anaphylaxie (fréquent), le prurit (fréquent), l'hypotension (fréquent), l'hématochézie (fréquent), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (fréquent), l'alopécie (fréquent) et l'hémorragie postopératoire (fréquent) ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes traités par apixaban, mais avec des fréquences comparables à celles observées chez les patients pédiatriques du bras recevant le traitement de référence ; la seule exception était l'hémorragie vaginale anormale, qui a été rapportée comme fréquente dans le bras recevant le traitement de référence. Dans tous les cas sauf un, des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées chez des patients pédiatriques recevant une chimiothérapie concomitante pour une tumeur maligne sous-jacente.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le centre national de pharmacovigilance.

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 pour les inhibiteurs du facteur Xa doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques contrôlées, l'administration orale d'apixaban à des sujets adultes 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 adultes 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 d'apixaban a diminué de 13,4 heures lorsqu'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 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 pour les adultes (voir rubrique 4.4). 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 démontrées 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.
Un agent de réversion spécifique (andexanet alfa) antagonisant les effets pharmacodynamiques de

l’apixaban n'a pas été évalué pour la population pédiatrique (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 pourra aussi être envisagée.
Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignement majeur

5. PROPRIETES 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. 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 veineuse et artérielle 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). Chez les adultes, 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, 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 chez les adultes 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. Les résultats des études pédiatriques sur l’apixaban indiquent que la relation linéaire entre la concentration d’apixaban et l’AXA est cohérente avec la relation précédemment documentée chez les adultes. Cela étaye le mécanisme d’action documenté de l’apixaban en tant qu’inhibiteur sélectif du FXa.

Le tableau 4 ci-dessous présente l’exposition, à l’état d’équilibre, et l’activité anti-Facteur Xa attendue pour chaque indication chez les adultes. 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 apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Facteur Xa attendue

	Apix. C_{max} (ng/mL)	**Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Activité anti-Facteur Xa max apix. (UI/mL)**	**Activité anti-Facteur Xa min apix. (UI/mL)**
	Médiane [5ème, 95ème percentiles]			
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV				
2,5 mg deux fois par jour*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg deux fois par 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 deux fois par jour	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg deux fois par jour	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg deux fois par 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 apixaban pour prendre une décision clinique.

Population pédiatrique

Les études pédiatriques sur l'apixaban ont utilisé le test STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. Les résultats de ces études indiquent que la relation linéaire entre la concentration d'apixaban et l'activité anti-Facteur Xa (AXA) est cohérente avec la relation précédemment documentée chez les adultes. Cela étaye le mécanisme d'action documenté de l'apixaban en tant qu'inhibiteur sélectif du FXa.

Pour les paliers de poids allant de 9 à ≥ 35 kg dans l'étude CV185155, la moyenne géométrique (% CV) des valeurs minimale et maximale de l'AXA était comprise entre 27,1 (22,2) ng/mL et 71,9 (17,3) ng/mL, ce qui correspond à une moyenne géométrique (% CV) C_{minss} et C_{maxss} de 30,3 (22) ng/mL et 80,8 (16,8) ng/mL. Les expositions obtenues à ces valeurs d'AXA en utilisant le schéma posologique pédiatrique étaient comparables à celles observées chez les adultes ayant reçu une dose d'apixaban de 2,5 mg deux fois par jour.

Pour les paliers de poids allant de 6 à ≥ 35 kg dans l'étude CV185362, la moyenne géométrique (% CV) des valeurs minimale et maximale de l'AXA était comprise entre 67,1 (30,2) ng/mL et 213 (41,7) ng/mL, ce qui correspond à une moyenne géométrique (% CV) C_{minss} et C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/mL et 230 (39,5) ng/mL. Les expositions obtenues à ces valeurs d'AXA en utilisant le schéma posologique pédiatrique étaient comparables à celles observées chez les adultes ayant reçu une dose d'apixaban de 5 mg deux fois par jour.

Pour les paliers de poids allant de 6 à ≥ 35 kg dans l'étude CV185325, la moyenne géométrique (% CV) des valeurs minimale et maximale de l'AXA était comprise entre 47,1 (57,2) ng/mL et 146 (40,2) ng/mL, ce qui correspond à une moyenne géométrique (% CV) C_{minss} et C_{maxss} de 50 (54,5) ng/mL et 144 (36,9) ng/mL. Les expositions obtenues à ces valeurs d'AXA en utilisant le schéma posologique pédiatrique étaient comparables à celles observées chez les adultes ayant reçu une dose d'apixaban de 5 mg deux fois par jour.

L'exposition à l'état d'équilibre et l'activité anti-Facteur Xa attendues pour les études pédiatriques suggèrent que la variation à l'équilibre entre les valeurs maximales et minimales de la concentration d'apixaban et des taux d'AXA était d'un facteur 3 environ (min, max : 2,65 à 3,22) dans la population globale.

Efficacité et tolérance

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

Au total, 23 799 patients adultes 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 facteurs 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).

Etude ARISTOTLE

Dans l'étude ARISTOTLE, 18 201 patients adultes 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 %], voir rubrique 4.2) 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 5) par rapport à la warfarine.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 120 n (%/an)	**Warfarine N = 9 081 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 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 6). 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 6 : Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 088 n (%/an)	**Warfarine N = 9 052 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeure*	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)		
Majeures + 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 pré-spécifiés, 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 selon les critères de l'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 pré-spécifiés, 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.

Etude AVERROES

Dans l'étude AVERROES, 5 598 patients adultes 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 %], voir rubrique 4.2) 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 CHADS2 = 1 et avis du médecin ne recommandant pas un AVK (21,3 %), manque de fiabilité du patient quant à l'observance 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 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 7) par rapport à l'AAS.

Tableau 7 : Principaux résultats 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)**	**isque relatif (CI 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique*	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*†	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†	111 (3,51)	140 (4,42)	0.79 (0.62, 1.02)	0,068

* Évalué par stratégie séquentielle conçue pour contrôler l'erreur globale de type I au cours de l'étude

† Critère secondaire.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'apixaban et l'AAS sur l'incidence des hémorragies majeures (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Événements hémorragiques chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaba n N = 2 798 n (%/an)	**AAS N = 2 780 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
Majeure*	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†	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

* Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
† NMCP : 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 adultes atteints de FANV ayant eu un SCA (43 %) et/ou ayant subi une ICP (56 %). Tous les patients ont reçu un traitement de fond 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 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 (voir rubrique 4.2)) 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 (voir rubrique 4.2)) 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 adulte (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 critéres de tolérance et d'efficacité ont été prédéfinis par un comité indépendant maintenu en aveugle.

Etude AMPLIFY

Dans l'étude AMPLIFY, au total 5 395 patients adultes ont été randomisés en vue d'être traités par 10 mg d'apixaban 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 $\geq$ 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. 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 élévé de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour apixaban *vs* énoxaparine/warfarine était de 0,79 (CI 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 9).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2 609 n (%)	**Enoxaparine/ warfarine N = 2 635 n (%)**	**Risque relatif (CI 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 majeur	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 d'apixaban dans le traitement initial des ETEV était constante entre les patients traités pour une EP [Risque Relatif : 0,9 ; CI 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 location 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 10).

Tableau 10 : Résultats de saignement de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2 676 n (%)	**Enoxaparine/ warfarine N = 2 689 n (%)**	**Risque relatif (CI 95 %)**
Majeures	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 determinée determinées par le comité 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.

Etude AMPLIFY-EXT

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2 482 patients adultes 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 11).

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

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Risque relatif (CI 95 %)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**Apix 2,5 mg *vs* placebo**	**Apix 5,0 mg *vs* placebo**
	n (%)				
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 liée 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 d'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 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour et placebo (voir Tableau 12).

Tableau 12 : Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Risque relatif (CI 95 %)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg** (N = 811)	(N = 826)	**Apix 2,5 mg** *vs* placebo	**Apix 5,0 mg** *vs* placebo
		n (%)			

Majeures	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.

Population pédiatrique

Traitement des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention de la récidive d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans

L'étude CV185325 était une étude multicentrique ouverte, randomisée, comparant l'apixaban à un traitement de référence pour le traitement des ETEV chez les patients pédiatriques. Cette étude descriptive d'efficacité et de sécurité a inclus 217 patients pédiatriques nécessitant un traitement anticoagulant pour les ETEV et la prévention de la récidive d'ETEV ; 137 patients dans la tranche d'âge 1 (de 12 ans à moins de 18 ans), 44 patients dans la tranche d'âge 2 (de 2 ans à moins de 11 ans), 32 patients dans la tranche d'âge 3 (de 28 jours à moins de 2 ans) et 4 patients dans la tranche d'âge 4 (de la naissance à moins de 28 jours). Les ETEV de référence ont été confirmés par imagerie et validés de manière indépendante. Avant la randomisation, les patients ont reçu un traitement anticoagulant de référence pendant un maximum de 14 jours (la durée moyenne [ET] du traitement anticoagulant de référence avant le début de la prise du médicament à l'étude était de 4,8 [2,5] jours et 92,3 % des patients ont commencé dans les 7 jours au plus tard). Les patients étaient randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir une formulation d'apixaban adaptée à leur âge (doses ajustées en fonction de leur poids équivalentes à une dose de charge de 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours suivie de 5 mg deux fois par jour chez les adultes) ou un traitement de référence. Pour les patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans, le traitement de référence était composé d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM), d'héparines non fractionnées (HNF) ou d'antagonistes de la vitamine K (AVK). Pour les patients âgés de 28 jours à moins de 2 ans, le traitement de référence sera limité à des héparines (HNF ou HBPM). La durée de la phase de traitement principale était comprise entre 42 et 84 jours chez les patients âgés de moins de 2 ans et de 84 jours chez les sujets âgés de plus de 2 ans.
Les sujets âgés de 28 jours à moins de 18 ans qui ont été randomisés pour recevoir apixaban avaient la possibilité de poursuivre le traitement par apixaban pendant 6 à 12 semaines supplémentaires dans la phase d'extension.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ensemble de tous les ETEV symptomatiques et asymptomatiques récidivants validés et confirmés par l'imagerie et les décès liés à un ETEV. Aucun patient des deux groupes de traitement n'a présenté de décès lié à un ETEV. Au total, 4 (2,8 %) patients du groupe sous apixaban et 2 (2,8 %) patients du groupe recevant le traitement de référence ont présenté au moins 1 ETEV symptomatique ou asymptomatique récidivant validé.

La durée médiane d'exposition chez les 143 patients traités dans le bras apixaban était de 84,0 jours. L'exposition a dépassé 84 jours chez 67 (46,9 %) patients. Le critère de sécurité principal, un composite incluant des hémorragies majeures et des hémorragies NMCP, a été atteint chez 2 (1,4 %) patients sous apixaban contre 1 (1,4 %) patient recevant le traitement de référence avec un RR de 0,99 (IC à 95 % : 0,1 ; 10,8). Dans tous les cas il s'agissait d'une hémorragie NMCP. Un saignement mineur a été rapporté chez 51 (35,7 %) patients du groupe sous apixaban et 21 (29,6 %) patients du

groupe recevant le traitement de référence, avec un RR de 1,19 (IC à 95 % : 0,8 ; 1,8).

Une hémorragie majeure a été définie comme une hémorragie qui satisfait un ou plusieurs des critères suivants : (i) hémorragie fatale ; (ii) hémorragie cliniquement manifeste associée à une perte en hémoglobine d'au moins 20 g/L (2 g/dL) sur une période de 24 heures ; (iii) hémorragie rétropéritonéale, pulmonaire, intracrânienne ou impliquant autrement le système nerveux central ; et (iv) hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale dans un bloc opératoire (y compris la radiologie interventionnelle).

Une hémorragie NMCP a été définie comme une hémorragie qui satisfait un ou plusieurs des critères suivants : (i) hémorragie manifeste pour laquelle un produit sanguin est administré et qui n'est pas directement attribuable à la pathologie sous-jacente du sujet ; et (ii) hémorragie nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour rétablir l'hémostase, ailleurs que dans un bloc opératoire.

Un saignement mineur a été défini comme tout signe manifeste ou macroscopique de saignement qui ne répond pas aux critères ci-dessus pour l'hémorragie majeure ou l'hémorragie non majeure cliniquement pertinente. Les saignements menstruels ont été classifiés comme un événement hémorragique mineur plutôt qu'un événement non majeur cliniquement pertinent.

Chez les 53 patients participant à la phase d'extension et traités par apixaban, aucun ETEV symptomatique ou asymptomatique récidivant et aucun décès lié à un ETEV n'a été rapporté. Aucun patient de la phase d'extension n'a présenté d'événement hémorragique majeur ou NMCP validé. Huit (8/53 ; 15,1 %) patients de la phase d'extension ont présenté des évènements hémorragiques mineurs.

3 décès sont survenus dans le groupe sous apixaban et 1 décès dans le groupe recevant le traitement de référence, tous évalués comme non liés au traitement par l'investigateur. Aucun de ces décès n'était dû à un ETEV ou à un événement hémorragique, selon l'évaluation effectuée par le comité indépendant de validation des évènements.

La base de données de sécurité de l'apixaban chez les patients pédiatriques repose sur l'étude CV185325 pour le traitement des ETEV et la prévention de la récidive d'ETEV, complétée par l'étude PREVAPIX-ALL et l'étude SAXOPHONE sur la prophylaxie primaire des ETEV, et par l'étude à dose unique CV185118. Cela correspond à 970 patients pédiatriques, parmi lesquels 568 ont reçu de l'apixaban.

Il n'existe aucune indication pédiatrique autorisée pour la prophylaxie primaire des ETEV.

Prévention des ETEV chez les patients pédiatriques présentant une leucémie lymphoblastique aiguë ou un lymphome lymphoblastique (LLA, LL)

Dans l'étude PREVAPIX-ALL, un total de 512 patients âgés de 1 an à moins de 18 ans présentant une LLA ou un LL récemment diagnostiqué(e) et bénéficiant d'une chimiothérapie d'induction comprenant de l'asparaginase administrée à l'aide d'un dispositif implantable d'accès veineux central ont été randomisés selon un rapport de 1:1 afin de recevoir, en ouvert, soit un traitement préventif antithrombotique à base d'apixaban soit un traitement de référence (sans action anticoagulante systémique). L'apixaban a été administré selon un schéma posologique à dose fixe, défini par paliers en fonction du poids corporel afin d'obtenir des expositions comparables à celles observées chez les adultes recevant 2,5 mg deux fois par jour (voir Tableau 13). L'apixaban a été délivré sous la forme d'un comprimé de 2,5 mg, d'un comprimé de 0,5 mg ou d'une solution buvable dosée à 0,4 mg/mL. La durée médiane d'exposition dans le bras apixaban était de 25 jours.

Tableau 13 : Dose d'apixaban dans l'étude PREVAPIX-ALL

Intervalle de poids	Schéma posologique
de 6 à < 10,5 kg	0,5 mg deux fois par jour

de 10,5 à < 18 kg	1 mg deux fois par jour
de 18 à < 25 kg	1,5 mg deux fois par jour
de 25 à < 35 kg	2 mg deux fois par jour
≥ 35 kg	2,5 mg deux fois par jour

Le critère d'efficacité principal était un critère composite incluant les thromboses veineuses profondes non fatales symptomatiques et asymptomatiques, les embolies pulmonaires, les thromboses des sinus veineux cérébraux et les décès liés à une thromboembolie veineuse. L'incidence du critère d'efficacité principal était de 31 (12,1 %) dans le bras apixaban et de 45 (17,6 %) dans le bras recevant le traitement de référence. La réduction du risque relatif n'a pas été significative.

Les critères de sécurité ont été définis selon les critères de l'ISTH. Le critère de sécurité principal, hémorragie majeure, a été atteint pour 0,8 % des patients de chaque bras de traitement. Des hémorragies NMCP se sont produites chez 11 patients (4,3 %) dans le bras apixaban et chez 3 patients (1,2 %) dans le bras recevant le traitement de référence. L'événement d'hémorragie NMCP le plus fréquent contribuant à la différence de traitement était une épistaxis d'intensité légère à modérée. Des événements hémorragiques mineurs se sont produits chez 37 patients du bras apixaban (14,5 %) et chez 20 patients (7,8 %) du bras recevant le traitement de référence.

Prévention des Evénements Thromboemboliques (ETE) chez les patients pédiatriques présentant une cardiopathie acquise ou congénitale

SAXOPHONE était une étude comparative, multicentrique, ouverte, randomisée selon un rapport
de 2:1, qui incluait des patients âgés de 28 jours à moins de 18 ans présentant une cardiopathie acquise ou congénitale nécessitant un traitement anticoagulant. Les patients ont reçu soit de l'apixaban soit un traitement préventif antithrombotique de référence tel qu'un antagoniste de la vitamine K ou une héparine de bas poids moléculaire. L'apixaban a été administré selon un schéma posologique à dose fixe, défini par palier en fonction du poids corporel afin d'obtenir des expositions comparables à celles observées chez les adultes recevant une dose de 5 mg deux fois par jour (voir Tableau 14). L'apixaban a été délivré sous la forme d'un comprimé de 5 mg, d'un comprimé de 0,5 mg ou d'une solution buvable dosée à 0,4 mg/mL. La durée moyenne d'exposition dans le bras apixaban était de 331 jours.

Tableau 14 : Dose d'apixaban dans l'étude SAXOPHONE

Intervalle de poids	Schéma posologique
de 6 à < 9 kg	1 mg deux fois par jour
de 9 à < 12 kg	1,5 mg deux fois par jour
de 12 à < 18 kg	2 mg deux fois par jour
de 18 à < 25 kg	3 mg deux fois par jour
de 25 à < 35 kg	4 mg deux fois par jour
≥ 35 kg	5 mg deux fois par jour

Le critère de sécurité principal (un critère composite incluant des hémorragies NMCP et majeures selon la définition de l'ISTH) a été atteint pour 1 (0,8 %) des 126 patients du bras apixaban et pour
3 (4,8 %) des 62 patients du bras recevant le traitement de référence. L'atteinte des critères de sécurité secondaires relatifs aux événements hémorragiques majeurs, NMCP et toutes causes était comparable dans les deux bras de traitement. Le critère de sécurité secondaire d'interruption de traitement en raison d'un événement indésirable, d'intolérance ou d'hémorragie a été rapporté chez 7 (5,6 %) sujets dans le bras apixaban et chez 1 (1,6 %) sujet dans le bras recevant le traitement de référence. Aucun patient n'a présenté d'événement thromboembolique dans aucun des bras de traitement. Aucun décès n'a été signalé dans aucun des bras de traitement.

Cette étude a été conçue de façon prospective pour fournir des données descriptives d'efficacité et de sécurité en raison de la faible incidence attendue d'événements thromboemboliques et hémorragiques dans cette population. En raison de la faible incidence d'événements thromboemboliques observés au cours de l'étude, une évaluation formelle du bénéfice/risque n'a pas pu être établie.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études, réalisées avec APIXAN, pour le traitement d'événements thromboemboliques veineux dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Chez les adultes, 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.

L'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 inter-individuelle 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 C_{max} 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.

Etant 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.

Population pédiatrique
L'apixaban est rapidement absorbé, atteignant la concentration maximale (C_{max}) environ 2 heures après l'administration d'une dose unique.

Distribution
Chez les adultes, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 %. Le volume de distribution (Vd) est d'environ 21 litres.

Aucune donnée spécifique à la population pédiatrique n'est disponible concernant la liaison de l'apixaban aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination
Les voies d'élimination d'apixaban sont multiples. Environ 25 % de la dose administrée chez les adultes est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles. Chez les
adultes, l'excrétion rénale d'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.

Chez les adultes, la clairance totale de l'apixaban est d'environ 3,3 L/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures.

Chez les patients pédiatriques, la clairance totale apparente de l'apixaban est d'environ 3,0 L/h.

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 l'apixaban inchangé retrouvé dans le plasma humain sans métabolites actifs circulants. 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 l'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 d'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.

Chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus, l'insuffisance rénale sévère est définie comme un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle (SC). Dans l'étude CV185325, chez les patients âgés de moins de 2 ans, les seuils définissant l'insuffisance rénale sévère selon le sexe et l'âge postnatal sont résumés dans le tableau 15 ci-dessous ; chacun correspond à un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle chez les patients de 2 ans et plus.

Tableau 15 : seuils d'éligibilité du DFGe pour l'étude CV185325

Âge postnatal (sexe)	**Plage de référence du DFG (mL/min/1,73 m^2)**	**Seuil d'éligibilité du DFGe***
1 semaine (garçons et filles)	41 ± 15	≥ 8
2 à 8 semaines (garçons et filles)	66 ± 25	≥ 12

> 8 semaines à < 2 ans (garçons et filles)	96 ± 22	≥ 22
2 à 12 ans (garçons et filles)	133 ± 27	≥ 30
13 à 17 ans (garçons)	140 ± 30	≥ 30
13 à 17 ans (filles)	126 ± 22	≥ 30

*Seuil d'éligibilité pour la participation à l'étude CV185325, où le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été calculé au chevet du patient avec la formule Schwartz révisée (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ce seuil défini dans le protocole correspondait au DFGe en dessous duquel un patient potentiel était considéré comme ayant une "fonction rénale inadéquate", l'empêchant de participer à l'étude CV185325. Chaque seuil était défini comme le DFGe inférieur à 30 % de 1 écart type (ET) en dessous des valeurs de référence du DFGe en fonction de l'âge et du sexe. Les valeurs seuils pour les patients de moins de 2 ans correspondent à un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2, la définition conventionnelle de l'insuffisance rénale sévère chez les patients de plus de 2 ans.

Les patients pédiatriques présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 55 mL/min/1,73 m^2 n'ont pas participé à l'étude CV185325, bien que ceux présentant une insuffisance rénale légère à modérée (30 ≤ DFGe à < 60 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle) étaient éligibles.
Sur la base des données disponibles pour les adultes et des données limitées concernant tous les patients pédiatriques traités par apixaban, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'apixaban n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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.

L'apixaban n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique.

Sexe

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

Les différences de propriétés pharmacocinétiques en fonction du sexe n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

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.

Les différences de propriétés pharmacocinétiques en fonction de l'origine ethnique et de la race n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

Poids corporel
Comparé à l'exposition à l'apixaban observée chez les sujets pesant 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 %.

L'administration d'apixaban chez les patients pédiatriques repose sur un schéma posologique à dose fixe, défini par palier en fonction du poids.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique
Chez les adultes, le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique d'apixaban et plusieurs critères d'évaluation PD (activité anti-Facteur Xa [AXA], 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 d'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.

De même, les résultats de l'évaluation PK/PD pédiatrique de l'apixaban indiquent une relation linéaire entre la concentration d'apixaban et l'AXA. Ceci est cohérent avec la relation précédemment documentée chez les adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, 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 comparée 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Lactose monohydraté 100, Lactose monohydraté 200, Cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique, Laurylsulfate de sodium, Stéarate de magnésium.
Pelliculage : Lactose monohydraté, Hypromellose , Dioxyde de titane, Triacétine , Oxyde de fer jaune

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

APIXAN 5 mg B/60 : Etui en carton contenant 60 comprimés : 04 plaquettes thermoformées en (PVC /PVDC / ALUMINIUM) de 15 comprimés.
APIXAN 5 mg B/15 : Etui en carton contenant 60 comprimés : 01 plaquette thermoformée en (PVC /PVDC / ALUMINIUM) de 15 comprimés.
APIXAN 5 mg B/180 : Etui en carton contenant 60 comprimés : 12 plaquettes thermoformées en (PVC /PVDC / ALUMINIUM) de 15 comprimés.

6.6. 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. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOM : Laboratoires PHARMACARE
ADRESSE : Route de Mahdia Km 29 BP 20 Z.I. El Amra 3036 Sfax Tunisie
CODE POSTAL : 3036
TEL : 216 74 899 777
FAX : 216 74 899 555
E-MAIL : contact@pharmacare.tn
SITE WEB : www.pharmacare.com.tn

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

APIXAN 5 mg B/60 : 9343472
APIXAN 5 mg B/15 : 9343474
APIXAN 5 mg B/180 : 9343476

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

APIXAN 5 mg B/60 : 24/10/2022
APIXAN 5 mg B/15 : 02/05/2025
APIXAN 5 mg B/180 : 17/02/2026

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A