

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apixaban Sandoz 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'apixaban.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 96 mg de lactose (sous forme monohydratée) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés roses, ovales, biconvexes, gravés avec « AX » sur une face et « 5 » sur l'autre face avec une largeur de 5,0 – 5,7 mm et une longueur de 9,6 - 10,3 mm.

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 $\geq$ II).

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence 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 atteints de 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 $\geq 1,5$ 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 récurrence de TVP et d'EP (tETEVE)

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 suivi de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les directives 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 récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence 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 (tETEVE)

	Schéma d'administration	Dose quotidienne maximale
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	suivi de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récurrence 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).

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Apixaban Sandoz immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes.

Relais de traitement

Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Apixaban Sandoz (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 Apixaban Sandoz

Lors du relais de l'AVK à Apixaban Sandoz, le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Apixaban Sandoz doit débuter dès que l' international normalised ratio (INR) est < 2.

Relais d'Apixaban Sandoz par un AVK

Lors du relais d'Apixaban Sandoz au traitement par AVK, le traitement par Apixaban Sandoz doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Apixaban Sandoz et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Apixaban Sandoz. La co-administration d'Apixaban Sandoz et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 .

Sujets âgés

tETEVE - 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

Chez les patients 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 récurrence de TVP et d'EP (tETE), 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 à un poids corporel de ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients 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 récurrence de TVP et d'EP (tETE), l'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 ou chez les patients dialysés, l'apixaban n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Apixaban Sandoz 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 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) $> 2 \times$ LNS (limite normale supérieure) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Apixaban Sandoz doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant l'initiation du traitement par Apixaban Sandoz, la fonction hépatique doit être évaluée.

Poids corporel

tETE - 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).

Sexe

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

Patients subissant une ablation par cathéter (FANV)

Les patients peuvent continuer à utiliser l'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 atteints de FANV bénéficiant d'une cardioversion.

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

Pour les patients commençant 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 rubriques *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*).

Si une cardioversion est nécessaire avant que l'administration de 5 doses d'apixaban ne soit possible, 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 sections *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*). 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 antiplaquettaires chez les patients présentant un SCA et/ou ayant subi une ICP après que l'hémostase soit atteinte (voir rubriques 4.4, 5.1).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale

Apixaban Sandoz 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'Apixaban Sandoz peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau ou du glucose à 5 % ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale (voir la rubrique 5.2). Alternativement, les comprimés d'Apixaban Sandoz 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'Apixaban Sandoz 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, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, 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 calibré anti-facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition à l'apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (voir rubrique 5.1).

Un agent permettant d'inverser l'activité anti-facteur Xa d'apixaban est disponible.

Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

Compte tenu de l'augmentation du risque hémorragique, un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'apixaban et d'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 (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) 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 Apixaban Sandoz.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an et a augmenté 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 était 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 (soit l'apixaban, soit un 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).

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.

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

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

Interventions chirurgicales et procédures invasives

L'apixaban doit être interrompu au moins 48 heures avant une chirurgie ou une procédure invasive

programmée comportant un risque hémorragique modéré ou élevé. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable.

L'apixaban doit être interrompu au moins 24 heures avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée 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 être retardée, des précautions adéquates 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 une 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 ou d'une procédure invasive programmée expose les patients à une majoration du risque de thrombose. Les interruptions de traitement doivent être évitées, et, si l'anticoagulation par apixaban doit être suspendue temporairement, quelle qu'en soit la raison, le traitement doit être repris dès que possible.

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

L'apixaban n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire et 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

Des données cliniques limitées indiquent que les concentrations plasmatiques en 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 de récurrence de TVP et d'EP (tETE), l'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 $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L)

associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg devraient recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

En raison de l'absence de données cliniques chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients âgés

Un âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2).

De plus, l'administration concomitante d'apixaban et d'AAS chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en raison du risque hémorragique potentiellement plus élevé.

Poids corporel

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 $ALAT/ASAT > 2 \times LNS$ ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times LNS$ ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 5.2). Avant l'initiation du traitement par apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp)

L'utilisation d'apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (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 l'apixaban (voir rubrique 4.5), ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à l'apixaban (ex : insuffisance rénale sévère).

Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante d'apixaban et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50% de l'exposition à l'apixaban. Dans une étude clinique chez des patients présentant une FANV, 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 récurrence de TVP et d'EP, l'apixaban doit être utilisé avec précaution ;
- pour le traitement de la TVP et de l'EP, l'apixaban ne doit pas être utilisé, l'efficacité pouvant être

compromise

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 coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important (voir rubrique 5.1).

Informations concernant les excipients

Apixaban Sandoz 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.

Apixaban Sandoz contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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'AUC 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'AUC 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 de respectivement 1,5 et 1,6 fois des valeurs moyennes de l'AUC 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 de respectivement 1,6 et 1,3 fois des valeurs moyennes de l'AUC 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 d'environ respectivement 54 % et 42 % de l'AUC 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, l'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 récidive de la TVP et de l'EP. L'apixaban n'est pas

recommandé pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'efficacité pouvant être compromise (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, ISRS/IRSN et AINS

Compte tenu du risque accru de saignement, 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 de 325 mg une fois par jour d'AAS et d'apixaban.

La co-administration d'apixaban et de clopidogrel (75 mg une fois par jour) ou la co-administration d'apixaban et de la combinaison 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 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 de respectivement 1,5 et 1,6 fois des valeurs moyennes de l'AUC et de la C_{max} d'apixaban. Des augmentations correspondantes des tests de coagulation ont été observées avec l'apixaban. Aucune modification de l'effet du naproxène sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique n'a été observée et aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée après l'administration concomitante d'apixaban et de naproxène.

En dépit de ces observations, il se peut que certains individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. L'apixaban doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des ISRS/IRSN, 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, le 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 section 4.4).

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'AUC et la C_{max} moyennes d'apixaban ont été inférieures de 15% et de 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'AUC ou la C_{max} d'apixaban.

Effets d'apixaban sur d'autres médicaments

Les études *in vitro* conduites sur l'apixaban n'ont montré aucun effet inhibiteur de l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 ($CI_{50} > 45 \mu M$) et un faible effet inhibiteur de l'activité du CYP2C19 ($CI_{50} > 20 \mu M$) à des concentrations d'apixaban significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients. L'apixaban n'a pas entraîné d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 à des concentrations atteignant jusqu'à $20 \mu M$. C'est pourquoi l'apixaban ne devrait pas altérer la clairance métabolique de médicaments co-administrés qui sont métabolisés par ces enzymes. L'apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp.

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

Digoxine

La co-administration d'apixaban (20 mg une fois par jour) et de digoxine (0,25 mg une fois par jour), un substrat de la P-gp, n'a pas affecté l'AUC ou la C_{max} de la digoxine. Ainsi, l'apixaban n'inhibe pas le transport du substrat par 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'AUC ou la C_{max} du naproxène.

Aténolol

La co-administration d'une dose unique d'apixaban (10 mg) et d'aténolol (100 mg), un bêta-bloquant courant, n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'aténolol.

Charbon actif

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

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 apixaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'apixaban dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec apixaban en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 4 études cliniques de Phase III incluant plus de 15 000 patients : plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4000 patients dans des études portant sur le traitement d'EDEV (tEDEV), pour une exposition moyenne totale de 1,7 ans et 221 jours, respectivement (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir Tableau 2 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 des saignements gastro-intestinaux majeurs, définis selon les critères de l'ISTH (y compris les saignements 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 tEDEV, 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 2 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV et les tEDEV, respectivement.

Tableau 2 : 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 récurrence de la TVP et de l'EP (tEDEV)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Anémie	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Peu fréquent	Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>		
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent*
Angioedème	Indéterminé	Indéterminé
<i>Affections du système nerveux</i>		
Hémorragie cérébrale [†]	Peu fréquent	Rare

<i>Affections oculaires</i>		
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>		
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension orthostatique)	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie intra-abdominale	Peu fréquent	Indéterminé
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Épistaxis	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie du tractus respiratoire	Rare	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Nausées	Fréquent	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie buccale	Peu fréquent	Fréquent
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale, saignement gingival	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare	Indéterminé
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
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
Elévation de la gamma-glutamyltransférase	Fréquent	Fréquent
Elévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Eruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent
Erythème polymorphe	Très rare	Indéterminé
Vascularite cutanée	Indéterminé	Indéterminé
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		
Hémorragie musculaire	Rare	Peu fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
Hématurie	Fréquent	Fréquent
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	Peu fréquent	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Hémorragie au site d'administration	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Investigations</i>		
Sang occulte positif	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Lésions, intoxications et complications d'interventions</i>		
Contusion	Fréquent	Fréquent

Hémorragie post-opératoire (y compris hématome post-opératoire, 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
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Peu fréquent

* Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV)

† Le terme "hémorragie cérébrale" inclut l'ensemble des hémorragies intracrâniennes ou intraspinales (par exemple, AVC hémorragique ou les hémorragies du putamen, cérébelleuses, intraventriculaires, ou subdurales).

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).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Un surdosage d'apixaban peut entraîner une augmentation du risque de saignement. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale, la transfusion de plasma frais congelé ou l'administration d'un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa doit être envisagée.

Dans les études cliniques contrôlées, l'administration orale d'apixaban à des sujets sains à des doses allant jusqu'à 50 mg par jour pendant 3 à 7 jours (25 mg deux fois par jour (bid) pendant 7 jours ou 50 mg une fois par jour (od) pendant 3 jours) n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement pertinents.

Chez des sujets sains, l'administration de charbon actif 2 et 6 heures après l'ingestion d'une dose de 20 mg d'apixaban a réduit l'AUC moyenne d'apixaban de respectivement 50 % et 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, de respectivement 5,3 et 4,9 heures lorsque du charbon actif a été administré 2 et 6 heures après l'apixaban. Par conséquent, l'administration de charbon actif peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou d'une ingestion accidentelle 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 est disponible (voir rubrique 4.4). L'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant peut aussi être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques d'apixaban, telle que démontrée par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base 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 arrêter le saignement chez les personnes ayant reçu l'apixaban. Actuellement, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée. Des nouveaux dosages et titrages du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

L'hémodialyse diminue de 14% l'AUC d'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.

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. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique d'apixaban dans la prévention des thromboses veineuses et artérielles à des doses préservant une hémostasie a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.

Effets pharmacodynamiques

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

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

Le tableau 3 ci-dessous présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti-facteur Xa attendue. 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 les niveaux au pic et à la vallée. Chez les patients traités par l'apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP ou en prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 2,2 fois les niveaux au pic et à la vallée.

Tableau 3: 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]			
<i>Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV</i>				
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]
<i>Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tETEV)</i>				
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 calibré anti-facteur Xa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut être utile de connaître l'exposition à l'apixaban pour prendre une décision clinique.

Efficacité et tolérance

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

Au total, 23 799 patients ont été randomisés dans le programme clinique (ARISTOTLE : apixaban versus warfarine, AVERROES : apixaban versus AAS) parmi lesquels 11 927 randomisés dans le groupe apixaban. Le programme a été conçu pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'apixaban dans 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 supplémentaires, 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 au total 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 par 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 était de 69,1 ans, le score CHADS₂ moyen était 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 4) par rapport à la warfarine.

Tableau 4: 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 (IC à 95 %)	Valeur de 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) était 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 du TTR en fonction du centre, le risque relatif pour l'apixaban par rapport à la warfarine a été de 0,73 (IC à 95 % : 0,38 -1,40).

Les critères secondaires principaux d'hémorragies majeures et de décès toutes causes ont été évalués selon une stratégie de test hiérarchique prédéfinie afin de contrôler l'erreur globale de type 1 dans l'étude. Une supériorité statistiquement significative a également été observée pour les critères secondaires principaux (hémorragie majeure et décès toutes causes) (voir Tableau 5). 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 5: Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/an)	Warfarine N = 9052 n (%/an)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeures*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
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 (IM)	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Hémorragies majeures définies par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Non majeures cliniquement pertinentes

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, y compris le score CHADS₂, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats d'efficacité principaux pour la population globale incluse dans l'étude.

L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures ISTH (y compris les hémorragies du tractus GI supérieur, du tractus GI inférieur et rectales) 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, y compris le score CHADS₂, 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, 5598 patients considérés par les investigateurs comme non-éligibles à un traitement par AVK ont été randomisés pour recevoir l'apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [6,4 %], voir rubrique 4.2) ou 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 était de 69,9 ans, le score CHADS₂ moyen était 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'adhérence au schéma thérapeutique des AVK (15,0 %) et difficultés (présumées ou non) 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 évidentes d'une réduction des AVC et des embolies systémiques associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable.

Le taux global des interruptions de traitement liées à des effets indésirables a été de 1,5 % pour l'apixaban et de 1,3 % pour l'AAS dans l'étude AVERROES.

Dans l'étude, l'apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention des AVC (hémorragique, ischémique ou non spécifié) ou des embolies systémiques (voir Tableau 6) par rapport à l'AAS.

Tableau 6: Principaux critères d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/an)	ASA N = 2791 n (%/an)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de 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, IM 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 7).

Tableau 7: Événements hémorragiques chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/an)	ASA N = 2780 n (%/an)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
Majeures*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatales, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracrâniennes, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeures + 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).

† Non majeures cliniquement pertinentes

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

AUGUSTUS, une étude ouverte, randomisée, contrôlée, avec un plan factoriel de 2 par 2, a recruté 4614 patients atteints de FANV ayant eu un SCA (43%) et/ou ayant subi une ICP (56%). Tous les patients ont reçu un traitement de base par un inhibiteur du P2Y₁₂ (le clopidogrel dans 90,3% des cas) prescrit selon les recommandations standards 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, 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 avaient un score CHA₂DS₂-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% du 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 à 95% : 0,58 ; 0,82 ; 2-sided p < 0.0001 pour l'hypothèse de non infériorité et p < 0.0001 pour l'hypothèse de supériorité). Dans le bras AVK, des analyses additionnelles, utilisant des sous-groupes par TTR, ont montré que le taux le plus élevé d'hémorragies était associé au quartile du TTR le plus bas. Le taux d'hémorragies était similaire entre l'apixaban et le quartile du TTR le plus élevé.

Dans la comparaison AAS versus placebo, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou

NMCP, selon l'ISTH, à 6 mois, a été atteint pour 367 (16,1%) et 204 (9,0%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo (HR = 1,88 ; IC à 95% : 1,58 ; 2,23 ; 2-sided p < 0.0001).

En particulier, chez les patients traités par 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 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 d'apixaban deux fois par jour (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 était nécessaire plus tôt. 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 à 95% [0,00-0,64]). La mortalité toutes causes est survenue chez 2 patients (0,27%) du groupe apixaban et chez 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 chez 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 récurrence de TVP et d'EP (tETEV)

Le programme clinique (AMPLIFY : apixaban versus énoxaparine/warfarine, AMPLIFY-EXT : apixaban versus placebo) a été conçu afin de démontrer l'efficacité et la tolérance d'apixaban dans le traitement de la TVP et/ou de l'EP (AMPLIFY) et pour l'extension thérapeutique dans la prévention de la TVP et/ou de l'EP récurrentes 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. Tous les critères principaux de tolérance et d'efficacité ont été évalués par un comité indépendant maintenu à l'aveugle.

Etude AMPLIFY

Dans l'étude AMPLIFY, au total 5 395 patients ont été randomisés en vue d'être traités par apixaban 10 mg par voie orale deux fois par jour durant 7 jours suivi de 5 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour durant 6 mois, ou par énoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour durant au moins 5 jours (jusqu'à l'obtention d'un INR ≥ 2) et par warfarine (fourchette cible de l'INR 2,0 à 3,0) par voie orale durant 6 mois.

L'âge moyen était de 56,9 ans, et 89,8 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués. Pour les patients randomisés traités par warfarine, le pourcentage moyen de temps dans la zone thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,9. L'apixaban a montré une réduction des récurrences d'ETEV symptomatiques ou de la mortalité liée aux ETEV pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile le plus élevé de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour apixaban vs énoxaparine/warfarine était de 0,79 (IC à 95 % : 0,39–1,61).

Dans l'étude, apixaban s'est avéré non inférieur à énoxaparine/warfarine en termes de critère principal composite des récurrences d'ETEV symptomatiques (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de mortalité liée aux ETEV validés par le comité de jugement (voir Tableau 8).

Tableau 8: Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2609 n (%)	Enoxaparine/warfarine N = 2635 n (%)	Risque relatif (IC à 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 par rapport 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 ; IC à 95 % : 0,5–1,6] ou une TVP [Risque Relatif : 0,8 ; IC à 95 % : 0,5–1,3]. L'efficacité entre les sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la fonction rénale, l'étendue de l'EP, la localisation du thrombus de la TVP et l'administration antérieure d'héparine parentérale était généralement cohérente.

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure. Dans l'étude, l'apixaban a été statistiquement supérieur à l'énoxaparine/warfarine sur le critère principal de tolérance [Risque Relatif : 0,31 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,17–0,55 ; valeur de $P < 0,0001$] (voir Tableau 9).

Tableau 9: Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2676 n (%)	Enoxaparine/Warfarine N = 2 689 n (%)	Risque relatif (IC à 95 %)
Majeures	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Majeures + NMCP	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Mineures	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Total	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Les hémorragies majeures et NMCP validées par le comité de jugement, quel que soit la région anatomique, étaient généralement plus faibles dans le groupe apixaban par rapport 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 chez 17 (0,6 %) des patients traités par énoxaparine/warfarine.

Etude AMPLIFY-EXT

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2 482 patients au total ont été randomisés afin d'être traités soit par apixaban 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, soit par apixaban 5 mg 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 10).

Tableau 10: Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N = 840)	Apixaban 5,0 mg (N = 813)	Placebo (N = 829)	Risque relatif (IC à 95 %)	
	n (%)			Apix 2,5 mg vs placebo	Apix 5,0 mg vs placebo
ETEV récidivant ou décès toutes causes	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15–0,40) [‡]	0,19 (0,11–0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Décès toutes causes	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETEV récidivant ou décès 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 récurrence d'un ETEV s'est maintenue dans les sous-groupes incluant l'âge, le sexe, l'IMC et la fonction rénale.

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure durant la période de traitement. Dans l'étude, l'incidence de l'hémorragie majeure pour les deux posologies d'apixaban n'a pas été statistiquement différente du placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes d'incidence des hémorragies majeures + NMCP, mineures et totales entre les groupes traités par apixaban 2,5 mg deux fois par jour et par placebo (voir Tableau 11).

Tableau 11: Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N = 840)	Apixaban 5,0 mg (N = 811)	Placebo (N = 826)	Risque relatif (IC à 95 %)	
		n (%)		Apix 2,5 mg vs placebo	Apix 5,0 mg vs placebo
Majeures	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09–2,64)	0,25 (0,03–2,24)
Majeures + NMCP	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69–2,10)	1,62 (0,96–2,73)
Mineures	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91–1,75)	1,70 (1,25–2,31)
Total	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, chez aucun des patients traités par la dose de 2,5 mg deux fois par jour et chez 1 (0,1 %) patient ayant reçu le placebo.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune indication pédiatrique autorisée (voir rubrique 4.2).

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 nouvellement 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 12). 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 12 : 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 dans 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 Événements 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 13). 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 médiane d'exposition dans le bras apixaban était de 331 jours.

Tableau 13 : 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 avec 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 observée 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 apixaban, 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

La biodisponibilité absolue d'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'ingestion d'aliments n'a pas d'effet sur l'AUC ou sur la $C_{\max}$ d'apixaban à une dose de 10 mg. L'apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas.

L'apixaban a démontré une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations proportionnelles à la dose d'exposition pour des doses orales jusqu'à 10 mg. À des doses ≥ 25 mg, l'apixaban montre une absorption limitée 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 de respectivement $\sim 20\%$ CV (Coefficient de Variation) et $\sim 30\%$ 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'AUC étaient plus basses de 21% et de 16%, respectivement, par rapport à l'administration de 2 comprimés entiers de 5 mg. La réduction de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Après administration d'un comprimé d'apixaban de 5 mg écrasé et mis en suspension dans 60 ml de glucose à 5% et administré par une sonde nasogastrique, l'exposition était similaire à celle observée dans d'autres études cliniques chez des sujets sains recevant une dose unique de 5 mg d'apixaban en comprimé.

Étant donné le profil pharmacocinétique prévisible, proportionnel à la dose d'apixaban, les résultats de biodisponibilité issus des études menées sont applicables aux doses plus faibles d'apixaban.

Distribution

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

Métabolisme et élimination

Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples. Environ 25% de la dose administrée chez l'humain

est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles. L'excrétion rénale d'apixaban compte pour environ 27% de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excréctions biliaires et intestinales directes ont été observées, respectivement dans les études cliniques et non cliniques.

La clairance totale d'apixaban est d'environ 3,3 L/h et sa demi-vie est d'environ 12 heures.

Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. L'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, avec absence de métabolites actifs circulants. L'apixaban est un substrat des protéines de transport, de la P-gp et de 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 plus jeunes, avec des valeurs moyennes d'AUC supérieures d'environ 32% et aucune différence sur la C_{max} .

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration d'apixaban. Un lien a été observé 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 (AUC) ont été augmentées de respectivement 16, 29 et 44%, par rapport aux individus ayant une clairance normale de la créatinine. 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'AUC de l'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'AUC d'apixaban chez ces patients, ce qui correspond à une clairance de l'apixaban par la dialyse de 18 mL/min. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

Insuffisance hépatique

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

Sexe

L'exposition à l'apixaban était environ 18% plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Origine ethnique et race

Les résultats de l'étude de phase I n'ont montré aucune différence perceptible entre la pharmacocinétique d'apixaban chez les sujets blancs/caucasiens, les asiatiques et les noirs/afro-américains. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par apixaban ont été généralement cohérents avec les résultats des études de phase I.

Poids corporel

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

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de fertilité, de développement embryonnaire et de toxicité juvénile n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Alu-PVC/PVdC de 10, 12, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168, 180 et 200 comprimés pelliculés.
Plaquettes unitaires perforées en Alu-PVC/PVdC de 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 168 x 1 et 180 x 1 comprimés pelliculés.
Flacons PEHD/PP de 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Plaquettes : BE588604
Flacons PEHD/PP : BE598684

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 août 2021
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 04/2024