

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Apixaban AB 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Apixaban AB 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'apixaban.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 103,28 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Apixaban AB 5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur rose clair à rose, ovale, biconvexe, gravé « N » sur une face et « 5 » sur l'autre face. La taille est d'environ 10,1 mm x 5,5 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

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 facteurs de risque, tels que des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), un âge ≥ 75 ans, une hypertension, un diabète, une 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).

Population pédiatrique

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention de la récurrence d'ETE chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La dose recommandée d'apixaban est de 5 mg par voie orale, deux fois par jour.

Réduction 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 \geq 80 ans, poids corporel \leq 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 (tEDEV) chez les adultes

La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et de l'EP est de 10 mg par voie orale, deux fois par jour, pendant les 7 premiers jours, suivis de 5 mg, par voie orale, deux fois par jour. Conformément aux directives médicales actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit être fondée sur des facteurs de risque transitoires (p. ex. intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation).

La dose recommandée d'apixaban en vue de la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg, par voie orale, deux fois par jour. Lorsque la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour doit être instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par 5 mg d'apixaban deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous (voir également rubrique 5.1).

Tableau 1 : Recommandation de dose (tEDEV)

	Schéma d'administration	Dose quotidienne maximale
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours	20 mg
	suivis 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 doit être personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque hémorragique (voir rubrique 4.4).

Traitement des EDEV et prévention de la récurrence d'EDEV 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 \geq 35 kg est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Recommandation de dose pour le traitement des ETEV et la prévention de la récurrence d'ETEVE chez les patients pédiatriques pesant ≥ 35 kg (après anticoagulation parentérale initiale)

Poids corporel (kg)	Jours 1 à 7		Jour 8 et au-delà	
	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, se référer au résumé des caractéristiques du produit d'autres présentations d'Apixaban qui sont disponibles sur le marché.

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).

Dose oubliée 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 Apixaban AB (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante (voir rubrique 4.5). Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément.

Relais d'un traitement par anti-vitamine K (AVK) par Apixaban AB

Lors du passage d'un traitement par anti-vitamine K (AVK) à l'apixaban, la warfarine ou tout autre traitement par AVK doit être interrompu et l'apixaban doit être instauré dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2 .

Relais d'Apixaban AB par un AVK

Lors du passage d'un traitement par Apixaban AB à un traitement par AVK, l'administration d'Apixaban AB doit être poursuivie pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours d'administration concomitante d'Apixaban AB et d'un traitement par AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante prévue d'Apixaban AB. L'administration concomitante d'Apixaban AB et d'un traitement par AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 .

Aucune donnée n'est disponible pour les patients pédiatriques.

Personnes âgées

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 réduction 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 récurrence de TVP et d'EP (tETEVE), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).
- pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) associée à un âge ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de la dose est nécessaire (voir la sous-rubrique ci-dessus intitulée « Réduction 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 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 (tETEVE), l'apixaban doit être utilisé avec précaution ;
- pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, à savoir 2,5 mg deux fois par jour.

Aucune expérience clinique n'est disponible en ce qui concerne les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min et les patients dialysés. L'apixaban n'est donc pas recommandé chez ces patients (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

Apixaban AB 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 LNS) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant l'instauration de l'apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

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

Poids corporel

tETEVE – 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 réduction 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 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 instauré ou poursuivi chez les patients adultes atteints de FANV qui peuvent nécessiter une cardioversion.

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

Chez 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 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* ci-dessus).

Si une cardioversion est nécessaire avant que 5 doses d'apixaban puissent être administrées, 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* ci-dessus). La dose de charge doit être administrée au moins 2 heures avant la cardioversion (voir rubrique 5.1).

Chez tous les patients subissant une cardioversion, il convient de s'assurer avant celle-ci que le patient a pris l'apixaban comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée du traitement doivent tenir compte des recommandations établies concernant le traitement anticoagulant chez les patients qui subissent 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 hémostase (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Apixaban AB 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 récurrence d'ETEVE. Aucune donnée n'est disponible chez les nouveau-nés et pour d'autres indications (voir également rubrique 5.1). Par conséquent, Apixaban AB 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 événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et la prévention de la récurrence d'ETEVE.

La sécurité et l'efficacité d'Apixaban AB chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication de prévention des thromboembolies. 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 chez les patients adultes et pédiatriques

Voie orale.

Apixaban AB 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 AB peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau ou dans du glucose à 5 %, ou du jus de pomme, ou mélangés dans de la compote de pomme, puis administrés immédiatement par voie orale (voir rubrique 5.2). Les comprimés d'Apixaban AB peuvent également être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du glucose à 5 %, puis administrés immédiatement par une sonde nasogastrique (voir rubrique 5.2).

Les comprimés écrasés d'apixaban sont stables dans l'eau, le glucose à 5 %, le jus de pomme et la compote de pomme pendant 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 d'hémorragie cliniquement significatif (voir rubrique 5.2).
- Lésion ou affection, si elle est considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Il peut s'agir de ce qui suit : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'un néoplasme malin 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 par tout autre anticoagulant, p. ex. héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran éxétilate, 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 auriculaire (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 afin de détecter tout signe d'hémorragie. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque hémorragique est accru. L'administration d'apixaban doit être interrompue en cas de survenue d'une 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 où 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. 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.

Interaction avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

Compte tenu du risque hémorragique accru, 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 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI) ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique (AAS).

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 auriculaire et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être réalisée avant d'associer ce traitement à l'apixaban.

Dans une étude clinique menée chez des patients adultes atteints de fibrillation auriculaire, l'utilisation concomitante d'AAS a fait passer le risque d'hémorragie majeure sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an et le risque d'hémorragie sous warfarine, de 2,7 % par an à 4,6 % par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation concomitante d'une bithérapie par antiagrégants plaquettaires était limitée (2,1 %) (voir rubrique 5.1).

Une étude clinique a été menée pendant 6 mois chez des patients atteints de fibrillation auriculaire avec un SCA et/ou ayant subi une ICP, traités par un inhibiteur du P2Y12 pendant une période de traitement planifiée, 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).

Dans une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu, sans fibrillation auriculaire, atteints de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par AAS ou par l'association d'AAS et de clopidogrel, une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH a été rapportée 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 \leq 165 mg par jour.

Utilisation de thrombolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu

L'expérience de l'utilisation de thrombolytiques dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu chez les patients recevant de l'apixaban est très limitée (voir rubrique 4.5).

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles

La sécurité et l'efficacité de l'apixaban n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de valves cardiaques artificielles, atteints ou pas de fibrillation auriculaire. Par conséquent, l'utilisation de l'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 chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels un syndrome des antiphospholipides a été diagnostiqué. Chez les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), en particulier, 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 intervention chirurgicale 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 pas être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable.

L'apixaban doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive programmée comportant un risque hémorragique faible. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles toute hémorragie éventuelle devrait être minime, de localisation non critique ou facilement maîtrisable.

Si l'intervention chirurgicale ou la procédure invasive ne peut pas être reportée, des précautions appropriées doivent être prises, compte tenu du risque hémorragique accru. Ce risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Le traitement par Apixaban AB doit être repris dès que possible après la procédure invasive ou l'intervention chirurgicale, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie (pour la cardioversion, voir rubrique 4.2).

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

Interruption temporaire

L'interruption des anticoagulants, y compris l'apixaban, en raison d'une hémorragie active ou d'une intervention chirurgicale programmée ou d'une procédure invasive programmée expose les patients à un risque accru de thrombose. Les interruptions de traitement doivent être évitées, et si l'anticoagulation par apixaban doit être suspendue temporairement pour une raison quelconque, le traitement doit être repris le plus rapidement 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 événements 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 instables 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 qui présentent une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité de l'apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Patients atteints d'un 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 présentant une insuffisance rénale

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 entraîner une augmentation du risque hémorragique. Pour le traitement de la TVP, du traitement de l'EP et de la prévention de la récurrence de TVP ou d'EP (tETE), l'apixaban doit être 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).

Lors de la prévention de l'AVC 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), en association avec un âge ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, doivent recevoir la dose faible d'apixaban, à savoir 2,5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Aucune expérience clinique n'est disponible en ce qui concerne les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min et les patients dialysés. L'apixaban n'est donc 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).

Personnes âgées

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

En outre, 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

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

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'apixaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique 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 ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 5.2). Avant l'instauration de l'apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

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

Interaction 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 un traitement systémique concomitant par inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que des antimycosiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et des inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier l'exposition à l'apixaban par deux (voir rubrique 4.5), ou plus en présence de facteurs additionnels augmentant l'exposition à l'apixaban (p. 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).

Interaction 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 (p. ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50 % de l'exposition à l'apixaban. Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, une diminution de l'efficacité et un risque accru d'hémorragie ont été observés lors de l'administration concomitante d'apixaban et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à l'apixaban administré seul.

Chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, les recommandations suivantes s'appliquent (voir rubrique 4.5) :

- 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 récurrence de TVP et d'EP ;
- l'apixaban ne doit pas être utilisé pour le traitement de la TVP et de l'EP, car l'efficacité peut 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 (p. ex. temps de prothrombine (TP), INR et temps de céphaline activée (TCA)) sont modifiés, comme le laisse prévoir le mécanisme d'action de l'apixaban. Les modifications de ces paramètres de la coagulation à la dose thérapeutique prévue sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important (voir rubrique 5.1).

Lactose

Apixaban AB 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.

Sodium

Ce médicament 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 multiplication par 2 de l'ASC moyenne et par 1,6 de la C_{max} moyenne de l'apixaban.

L'utilisation de l'apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. 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 (p. ex. amiodarone, clarithromycine, diltiazem, fluconazole, naproxène, quinidine, vérapamil) devraient augmenter la concentration plasmatique d'apixaban de façon moins marquée. Aucun ajustement posologique de l'apixaban n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des substances qui

ne sont pas des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp. Le diltiazem (360 mg une fois par jour), par exemple, considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur faible de la P-gp, a entraîné une multiplication par 1,4 de l'ASC moyenne et par 1,3 de la C_{max} de l'apixaban. Le naproxène (500 mg, dose unique), un inhibiteur de la P-gp mais pas du CYP3A4, a entraîné une multiplication par 1,5 de l'ASC moyenne et par 1,6 de la C_{max} moyenne de l'apixaban. La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), un inhibiteur de la P-gp et un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une multiplication par 1,6 de l'ASC moyenne et par 1,3 de la C_{max} moyenne de l'apixaban.

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante d'apixaban et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution d'environ 54 % de l'ASC moyenne et d'environ 42 % de la C_{max} moyenne de l'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. Aucun ajustement posologique de l'apixaban n'est nécessaire pendant le traitement concomitant par de tels médicaments. Cependant, chez les patients recevant un traitement systémique concomitant par inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'apixaban doit être utilisé avec précaution dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et dans la prévention de la récurrence 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 concomitant par inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, car l'efficacité peut être compromise (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, SSRI/SNRI et AINS

Compte tenu du risque hémorragique accru, un traitement concomitant par tout autre anticoagulant est contre-indiqué, hormis dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant, lorsque l'HNF est administrée aux 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 auriculaire (voir rubrique 4.3).

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

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée lors de l'administration concomitante de 325 mg d'AAS une fois par jour et d'apixaban.

L'administration simultanée d'apixaban avec du clopidogrel (75 mg une fois par jour) ou avec 75 mg de clopidogrel en association avec 162 mg d'AAS une fois par jour ou avec du prasugrel (60 mg suivis de 10 mg une fois par jour) dans des études de phase I n'a pas mis en évidence 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 paramètres de la coagulation (TP, INR et TCA) étaient cohérentes avec celles observées avec l'apixaban seul.

Le naproxène (500 mg), un inhibiteur de la P-gp, a entraîné une multiplication par 1,5 de l'ASC moyenne et par 1,6 de la C_{max} de l'apixaban. Des augmentations correspondantes des paramètres de la coagulation ont été observées pour l'apixaban. Aucune modification de l'effet du naproxène sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique ni aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'ont été observés après l'administration concomitante d'apixaban et de naproxène.

En dépit de ces observations, il se peut que certaines personnes présentent une réponse pharmacodynamique plus marquée lors de l'administration concomitante d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. L'apixaban doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré simultanément à des SSRI/SNRI, AINS, l'AAS et/ou

des inhibiteurs du P2Y₁₂, car ces médicaments augmentent généralement le risque hémorragique (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 sulfapyrazone) ou des agents thrombolytiques. Etant donné que de tels agents augmentent le risque d'hémorragie, la co-administration de ces médicaments avec l'apixaban n'est pas recommandée (voir section 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 l'administration concomitante d'apixaban et d'aténolol ou de famotidine. L'administration concomitante d'apixaban 10 mg et d'aténolol 100 mg n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Après l'administration simultanée de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne de l'apixaban étaient inférieures de 15 % et 18 %, respectivement, à celles observées lorsque l'apixaban est administré seul. L'administration concomitante de 10 mg d'apixaban et de 40 mg de famotidine n'a pas eu d'effet sur l'ASC ni la C_{max} de l'apixaban.

Effet de l'apixaban sur d'autres médicaments

Les études *in vitro* menées sur l'apixaban n'ont mis en évidence aucun effet inhibiteur sur l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (CI₅₀ > 45 μM) et ont montré un effet inhibiteur faible sur l'activité du CYP2C19 (CI₅₀ > 20 μM) à des concentrations 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 allant jusqu'à 20 μM. Par conséquent, l'apixaban ne devrait pas altérer la clairance métabolique des médicaments métabolisés par ces enzymes administrés simultanément. L'apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp.

Dans les études conduites chez des sujets sains, telles que décrites ci-dessous, l'apixaban n'a pas altéré de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine, du naproxène ou de l'aténolol.

Digoxine

L'administration concomitante 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 ni la C_{max} de la digoxine. Par conséquent, l'apixaban n'inhibe pas le transport du substrat à médiation P-gp.

Naproxène

L'administration concomitante de doses uniques d'apixaban (10 mg) et de naproxène (500 mg), un AINS couramment utilisé, n'a eu aucun effet sur l'ASC et la C_{max} du naproxène.

Aténolol

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

Charbon activé

L'administration de charbon activé réduit l'exposition à l'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

Aucune donnée relative à l'utilisation de l'apixaban chez les femmes enceintes n'est disponible. Les études menées 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 ignore si l'apixaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Les données disponibles chez l'animal ont montré que l'apixaban passe dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/suspendre le traitement par apixaban, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études menées avec l'apixaban chez l'animal 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

L'apixaban n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 prévention des ETEV, plus de 11000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4000 patients dans des études portant sur le traitement des ETEV (tETEVE), pour une exposition totale moyenne 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 2 pour le profil et la fréquence des effets indésirables par indication).

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

Dans les études portant sur les tEDEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude évaluant l'apixaban par rapport à l'énoxaparine/la warfarine et de 13,3 % dans l'étude évaluant l'apixaban par rapport au 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 convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) chez les adultes pour la FANV et la pEDEV ou les tEDEV, et chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans pour les tEDEV et la prévention de la récurrence d'EDEV.

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 EDEV et la prévention de la récurrence d'EDEV.

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 supplémentaires (FANV)	Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP (tEDEV)	Traitement des EDEV et prévention de la récurrence d'EDEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
Anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>			
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent‡
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent*	Fréquent
Angioœdème	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Indéterminé
<i>Affections du système nerveux</i>			
Hémorragie cérébrale†	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
<i>Affections oculaires</i>			
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale)	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
<i>Affections vasculaires</i>			
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Hémorragie intra-abdominale	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Indéterminé
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			
Épistaxis	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

Hémoptysie	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Hémorragie du tractus respiratoire	Rare	Rare	Indéterminé
<i>Affections gastro-intestinales</i>			
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	Fréquence indéterminée	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	Fréquent
Élévation de la gammaglutamyltransférase	Fréquent	Fréquent	Indéterminé
Élévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Éruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Erythème polymorphe	Très rare	Fréquence indéterminée	Indéterminé
Vascularite cutanée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Indéterminé
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>			
Hémorragie musculaire	Rare	Peu fréquent	Indéterminé
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			
Hématurie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Néphropathie liée aux anticoagulants	Indéterminé	Indéterminé	Indéterminé
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			
Hémorragie vaginale anormale,	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent§

hémorragie urogénitale			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			
Hémorragie au site d'administration	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
<i>Investigations</i>			
Sang occulte positif	Peu fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>			
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 prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV).

† Le terme « hémorragie cérébrale » recouvre l'ensemble des hémorragies intracrâniennes ou intrarachidiennes (p. ex. AVC hémorragique, hémorragie du putamen, hémorragie cérébelleuse, hémorragie intraventriculaire ou hémorragie sous-durale).

‡ 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, pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité varient 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 système national de déclaration :

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 hémorragique. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement doit être recherchée. L'instauration d'un traitement approprié, p. ex. 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 (voir rubrique 4.4).

Lors d'études cliniques contrôlées, l'administration d'apixaban par voie orale à des sujets sains adultes 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 eu d'effets indésirables cliniquement significatifs.

Chez des sujets sains, l'administration de charbon activé 2 et 6 heures après l'ingestion d'une dose de 20 mg d'apixaban a réduit l'ASC moyenne de l'apixaban de 50 % et 27 %, respectivement, et n'a pas eu d'impact sur la C_{max} . La demi-vie moyenne de l'apixaban est tombée de 13,4 heures lorsque l'apixaban était administré seul à 5,3 heures et 4,9 heures lorsque du charbon activé a été administré 2 et 6 heures, respectivement, après l'apixaban. Par conséquent, l'administration de charbon activé peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou de l'ingestion accidentelle d'apixaban.

L'hémodialyse a réduit de 14 % l'ASC de l'apixaban chez des sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal (MRST) lors de l'administration par voie 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 non maîtrisé, un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa (andexanet alfa) est disponible pour les adultes (voir rubrique 4.4). L'administration de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) ou de facteur VIIa recombinant peut également être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques de l'apixaban, tels qu'ils sont démontrés par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base 4 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes d'un CCP contenant 4 facteurs chez des sujets sains. Cependant, il n'existe aucune expérience clinique relative à l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs afin de maîtriser les saignements chez des personnes ayant reçu de l'apixaban. À l'heure actuelle, il n'existe aucune expérience relative à l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes recevant de l'apixaban. Un nouveau dosage et un titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés, en fonction de l'amélioration 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 saignements majeurs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents 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. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, ainsi que l'activité de la prothrombinase. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais il 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. Des études précliniques menées sur des modèles animaux ont mis en évidence l'efficacité antithrombotique de l'apixaban dans la prévention de la thrombose veineuse et de la thrombose artérielle à des doses préservant une hémostasie.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de l'apixaban sont le reflet de son mécanisme d'action (inhibition du facteur Xa). À la suite de l'inhibition du facteur Xa, l'apixaban prolonge les résultats des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TP), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA). Chez les adultes, les modifications de ces paramètres de la coagulation à la dose thérapeutique prévue sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ces paramètres ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de l'apixaban. Lors du test de génération de thrombine, l'apixaban a réduit l'ETP (endogenous thrombin potential), une mesure de la production de thrombine dans le plasma humain.

L'apixaban montre également une activité anti-facteur Xa (AXA) évidente dans de nombreux kits anti-facteur Xa sur le marché, en réduisant l'activité enzymatique du facteur Xa. Les résultats diffèrent toutefois selon les kits. Des données issues d'essais 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 linéaire et directe étroite avec les concentrations plasmatiques d'apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentration plasmatique d'apixaban. La relation entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'activité anti-facteur Xa est plus ou moins 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 attendues pour chaque indication chez les adultes. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire prenant de l'apixaban en prévention d'un accident vasculaire cérébral et d'une embolie systémique, les résultats montrent une fluctuation de moins de 1,7 fois des concentrations au pic et à la vallée. Chez les patients prenant de l'apixaban en vue du traitement d'une TVP ou d'une EP ou en vue de la prévention de la récurrence d'une TVP ou d'une EP, les résultats montrent une fluctuation de moins de 2,2 fois des concentrations au pic et à la vallée.

Tableau 4 : Exposition à l'apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-facteur Xa attendues				
	C_{max} apix. (ng/ml)	C_{min} apix. (ng/ml)	Activité anti-facteur Xa max apix. (UI/ml)	Activité anti- facteur Xa min apix. (UI/ml)
	Médiane [5 ^e , 95 ^e percentiles]			
<i>Prévention de l'AVC 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, lorsque la connaissance de l'exposition à l'apixaban peut être utile pour prendre une décision clinique, p. ex. en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale en urgence.

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) Cminss et Cmaxss 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) Cminss et Cmaxss 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) Cminss et Cmaxss 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 sécurité cliniques

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

Au total, 23 799 patients adultes ont été randomisés dans le programme clinique (ARISTOTLE : apixaban versus warfarine ; AVERROES : apixaban versus AAS), dont 11 927 randomisés à l'apixaban. Le programme a été conçu pour démontrer l'efficacité et la sécurité de l'apixaban en vue de la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire 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
- insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).

Étude ARISTOTLE

Dans l'étude ARISTOTLE, 18 201 patients adultes au total ont été randomisés afin de recevoir un traitement en double aveugle par 5 mg d'apixaban 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 durée moyenne de 20 mois. L'âge moyen était de

69,1 ans, le score CHADS₂ moyen était de 2,1, 18,9 % des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Lors de l'étude, l'apixaban a atteint une supériorité statistiquement significative en ce qui concerne le critère de jugement principal de prévention de l'accident vasculaire cérébral (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 auriculaire dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban n=9120 n (%/an)	Warfarine n=9081 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	valeur 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 à la 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 accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, par rapport à la warfarine, pour tous les niveaux du 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, était de 0,73 (IC 95 % : 0,38, 1,40).

Les critères de jugement secondaires principaux de l'hémorragie majeure et de la mortalité toutes causes confondues 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 atteinte pour les critères de jugement secondaires principaux de l'hémorragie majeure et de la mortalité toutes causes confondues (voir tableau 6). Grâce à l'amélioration de la surveillance de l'INR, les bénéfices observés de l'apixaban, par rapport à la warfarine, en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues ont diminué.

Tableau 6 : Critères de jugement secondaires chez les patients atteints de fibrillation auriculaire dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban n=9088 n (%/an)	Warfarine n=9052 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	valeur 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
Toutes	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001

Autres critères de jugement				
Mortalité 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 selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Non majeur cliniquement pertinent

Le taux global d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables dans l'étude ARISTOTLE était de 1,8 % sous apixaban et de 2,6 % sous warfarine.

Les résultats d'efficacité pour des sous-groupes pré-spécifiés, incluant notamment 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, étaient cohérents avec les résultats d'efficacité principaux pour la population globale étudiée dans l'essai.

L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures selon la définition de l'ISTH (notamment hémorragie du tractus gastro-intestinal supérieur, hémorragie du tractus gastro-intestinal inférieur et hémorragie rectale) était 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, incluant notamment 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, étaient cohérents avec les résultats de la population globale étudiée dans l'essai.

Étude AVERROES

Dans l'étude AVERROES, 5598 patients adultes considérés par les investigateurs comme non éligibles à un traitement par AVK ont été randomisés afin de 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 durée moyenne de 14 mois. L'âge moyen 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 au traitement par AVK dans l'étude AVERROES étaient notamment : incapacité/difficulté à obtenir les INR aux intervalles fixés (42,6 %), refus du patient d'être traité par un AVK (37,4 %), score CHADS₂ = 1 et le médecin ne recommande pas un AVK (21,3 %), manque de fiabilité du patient quant à l'observance des instructions relatives au traitement par AVK (15,0 %) et difficultés réelles/attendues pour contacter le patient en cas de modification de la dose en urgence (11,7 %).

L'étude AVERROES a été interrompue prématurément à la suite des recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves nettes d'une réduction des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques associée à un profil de sécurité acceptable.

Le taux global d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables dans l'étude AVERROES était de 1,5 % pour l'apixaban et de 1,3 % pour l'AAS.

Lors de l'étude, l'apixaban a atteint une supériorité statistiquement significative en ce qui concerne le critère de jugement principal de prévention de l'accident vasculaire cérébral (hémorragique, ischémique ou non spécifié) et de l'embolie systémique (voir tableau 7), par rapport à l'AAS.

Tableau 7 : Principaux résultats d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire dans l'étude AVERROES

	Apixaban n=2807 n (%/an)	AAS n=2791 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	valeur 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)	
Mortalité 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 1 au cours de l'essai.

† Critère de jugement secondaire

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'apixaban et l'AAS en ce qui concerne l'incidence des hémorragies majeures (voir tableau 8).

Tableau 8 : Evénements hémorragiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire dans l'étude AVERROES

	Apixaban n=2798 n (%/an)	AAS n=2780 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	valeur p
Majeures*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatals, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracrâniens, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeurs + NMCP†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Toutes	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

* Hémorragie majeure définie selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Non majeur cliniquement pertinent

Patients atteints de FANV et d'un SCA et/ou bénéficiant d'une RCP

AUGUSTUS, un essai randomisé, contrôlé, en ouvert, utilisant un plan factoriel 2 x 2, a recruté 4614 patients adultes atteints de FANV et d'un SCA (43 %) et/ou bénéficiant d'une RCP (56 %). Tous les

patients ont reçu un traitement de fond par inhibiteur du P2Y12 (clopidogrel : 90,3 %), prescrit selon la norme de soins locale.

Les patients ont été randomisés jusqu'à 14 jours après le SCA et/ou la RCP, afin de recevoir soit 5 mg d'apixaban deux fois par jour (2,5 mg deux fois par jour si au moins deux des critères de réduction de la dose étaient remplis ; 4,2 % ont reçu une dose plus faible) ou un AVK, soit de l'AAS (81 mg une fois par jour) ou un placebo. L'âge moyen était de 69,9 ans, 94 % des patients randomisés présentaient un score CHA₂DS₂-VASc > 2 et 47 % avaient un score HAS-BLED > 3. Chez les patients randomisés à l'AVK, la part 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, avec un critère de jugement principal composé de l'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH ou de l'hémorragie NMCP. Lors de la comparaison entre l'apixaban et l'AVK, le critère de jugement principal de la sécurité composé d'une hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH ou d'une hémorragie NMCP à 6 mois a été atteint chez 241 (10,5 %) patients du bras apixaban et 332 (14,7 %) patients du bras AVK (RR = 0,69 ; IC 95 % : 0,58, 0,82 ; p bilatéral < 0,0001 pour la non infériorité et p < 0,0001 pour la supériorité). En ce qui concerne l'AVK, des analyses supplémentaires sur les sous-groupes par TTR ont montré que le taux d'hémorragies le plus élevé était associé au quartile inférieur du TTR. Le taux d'hémorragies était similaire entre l'apixaban et le quartile supérieur du TTR.

Lors de la comparaison entre l'AAS et le placebo, le critère de jugement principal de la sécurité composé de l'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH ou de l'hémorragie NMCP à 6 mois a été atteint chez 367 (16,1 %) patients du bras AAS et 204 (9,0 %) patients du bras placebo (RR = 1,88, IC 95 % : 1,58, 2,23 ; p bilatéral < 0,0001).

Plus spécifiquement, chez les patients traités par apixaban, une hémorragie majeure ou une hémorragie NMCP est survenue chez 157 (13,7 %) patients du bras AAS et 84 (7,4 %) patients du bras placebo. Chez les patients traités par AVK, une hémorragie majeure ou NMCP est survenue chez 208 (18,5 %) patients du bras AAS et 122 (10,8 %) patients du bras placebo.

Les autres effets du traitement ont été évalués en tant qu'objectif secondaire de l'étude, à l'aide de critères de jugement composites.

Lors de la comparaison entre l'apixaban et l'AVK, le critère de jugement composite de la mortalité ou de la ré-hospitalisation a été atteint chez 541 (23,5 %) patients du bras apixaban et 632 (27,4 %) patients du bras AVK. Le critère de jugement composite de la mortalité ou d'un événement ischémique (AVC, infarctus du myocarde, thrombose de stent ou revascularisation urgente) a été atteint chez 170 (7,4 %) patients du bras apixaban et 182 (7,9 %) patients du bras AVK.

Lors de la comparaison entre l'AAS et le placebo, le critère de jugement composite de la mortalité ou de la ré-hospitalisation a été atteint chez 604 (26,2 %) patients du bras AAS et 569 (24,7 %) patients du bras placebo. Le critère de jugement composite de la mortalité ou d'un événement ischémique (AVC, infarctus du myocarde, thrombose de stent ou revascularisation urgente) a été atteint chez 163 (7,1 %) patients du bras AAS et 189 (8,2 %) patients du bras placebo.

Patients bénéficiant d'une cardioversion

EMANATE, une étude multicentrique en ouvert, a recruté 1500 patients adultes qui étaient soit naïfs d'anticoagulants oraux, soit prétraités depuis moins de 48 heures, et qui étaient programmés pour une cardioversion de la FANV. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 à l'apixaban ou à

l'héparine et/ou un AVK en 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 plus précoce 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 toutes causes a été atteinte 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 rapporté.

Des hémorragies majeures et des hémorragies NMCP sont survenues, 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 sécurité comparables entre les groupes de traitement par 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 (tETEVE)

Le programme clinique adulte (AMPLIFY : apixaban versus énoxaparine/warfarine ; AMPLIFY-EXT : apixaban versus placebo) a été conçu afin de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'apixaban dans le traitement de la TVP et/ou de l'EP (AMPLIFY) et dans l'extension thérapeutique en prévention de la récurrence de la TVP et/ou de l'EP 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 de sécurité et d'efficacité principaux ont été validés par un comité indépendant maintenu dans l'insu.

Étude AMPLIFY

Dans l'étude AMPLIFY, 5395 patients adultes au total ont été randomisés au traitement par 10 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour durant 7 jours, suivis de 5 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour durant 6 mois, ou par 1 mg d'énoxaparine/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 (intervalle INR cible : 2,0-3,0) 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. Chez les patients randomisés à la warfarine, le pourcentage moyen de temps dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0-3,0) 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 du TTR des différents centres. Dans le quartile supérieur du TTR en fonction du centre, le risque relatif pour l'apixaban par rapport à l'énoxaparine/warfarine était de 0,79 (IC 95 % : 0,39, 1,61).

Dans l'étude, l'apixaban s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine/la warfarine en ce qui concerne le critère de jugement principal composite de la récurrence des ETEV symptomatiques validés (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de la mortalité liée aux ETEV (voir tableau 9).

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

	Apixaban n=2609	Énoxaparine/Warfarine n=2635	Risque relatif (IC 95 %)

	n (%)	n (%)	
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 toutes causes	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ETEV ou mortalité d'origine CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ETEV, mortalité liée aux ETEV ou hémorragie majeure	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Non inférieur par rapport à l'énoxaparine/la warfarine (valeur $p < 0,0001$)

L'efficacité de l'apixaban dans le traitement initial des ETEV était cohérente entre les patients traités pour une EP [risque relatif : 0,9 ; IC 95 % : 0,5, 1,6] ou une TVP [risque relatif : 0,8 ; IC 95 % : 0,5, 1,3]. L'efficacité entre les sous-groupes, y compris 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 par voie parentérale, était généralement cohérente.

Le critère de jugement principal de la sécurité était l'hémorragie majeure. Lors de l'étude, l'apixaban s'est avéré statistiquement supérieur à l'énoxaparine/la warfarine en ce qui concerne le critère de jugement principal de la sécurité [risque relatif : 0,31 ; IC 95 % (0,17, 0,55), valeur $p < 0,0001$] (voir tableau 10).

Tableau 10 : Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban n=2676 n (%)	Énoxaparine/Warfarine n=2689 n (%)	Risque relatif (IC 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)
Toutes	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Les hémorragies majeures et les hémorragies NMCP validées, quel que soit le site anatomique, étaient généralement plus faibles dans le groupe apixaban, par rapport au groupe énoxaparine/warfarine. Des hémorragies gastro-intestinales majeures, selon la définition de l'ISTH, validées sont survenues chez 6 (0,2 %) patients traités par apixaban et 17 (0,6 %) patients traités par énoxaparine/warfarine.

Étude AMPLIFY-EXT

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2482 patients adultes au total ont été randomisés au traitement par 2,5 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour ou par 5 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour ou à 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 leur 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.

Lors de l'étude, les deux doses d'apixaban se sont avérées statistiquement supérieures au placebo en ce qui concerne le critère de jugement principal, à savoir une récurrence d'EDEV symptomatique (TVP non fatale ou EP non fatale) ou la mortalité toutes causes confondues (voir tableau 11).

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

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (IC 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 (%)				
Récurrence d'EDEV ou mortalité 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)		
Mortalité toutes causes	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Récurrence d'EDEV ou mortalité liée à un EDEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Récurrence d'EDEV ou mortalité 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)
Mortalité liée aux EDEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

[¥] valeur p < 0,0001

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

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

L'efficacité de l'apixaban dans la prévention d'une récurrence d'un EDEV s'est maintenue dans les sous-groupes, y compris l'âge, le sexe, l'IMC et la fonction rénale.

Le critère de jugement principal de la sécurité était l'hémorragie majeure pendant la période de traitement. Dans l'étude, l'incidence de l'hémorragie majeure pour les deux doses d'apixaban n'était pas statistiquement différente par rapport au 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 le placebo (voir tableau 12).

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

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (IC 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)
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)
Toutes	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Des hémorragies gastro-intestinales majeures, selon la définition de l'ISTH, validées sont survenues chez 1 (0,1 %) patient traité par apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour, chez aucun patient traité à la dose de 2,5 mg deux fois par jour et chez 1 (0,1 %) patient recevant le placebo.

Population pédiatrique

Traitement des évènements thromboemboliques veineux (EDEV) et prévention de la récurrence d'EDEV 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 EDEV chez les patients pédiatriques. Cette étude descriptive d'efficacité et de sécurité a inclus 217 patients pédiatriques nécessitant un traitement anticoagulant pour les EDEV et la prévention de la récurrence d'EDEV ; 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 12 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 EDEV 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 EDEV symptomatiques et asymptomatiques récidivants validés et confirmés par l'imagerie et les décès liés à un EDEV. Aucun patient des deux groupes de traitement n'a présenté de décès lié à un EDEV. 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 événements 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 événements.

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 récurrence 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
6 à < 10.5 kg	0.5 mg deux fois par jour
10.5 à < 18 kg	1 mg deux fois par jour
18 à < 25 kg	1.5 mg deux fois par jour
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 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 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
6 à < 9 kg	1 mg deux fois par jour
9 à < 12 kg	1.5 mg deux fois par jour
12 à < 18 kg	2 mg deux fois par jour
18 à < 25 kg	3 mg deux fois par jour
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, pour le traitement de thromboembolies veineuses avec l'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

Chez les adultes, la biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg. L'apixaban est absorbé rapidement et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. La consommation d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ni sur la C_{max} d'apixaban à la 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 de l'exposition proportionnelles à la dose jusqu'à des doses de 10 mg par voie orale. À des doses ≥ 25 mg, l'apixaban montre une absorption limitée associée à une diminution de la biodisponibilité. Les paramètres de l'exposition à l'apixaban varient de manière faible à modérée, avec une variabilité intra-individuelle et interindividuelle d'environ 20 % CV (coefficient de variation) et d'environ 30 CV, respectivement.

Après l'administration par voie 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 de 2 comprimés de 5 mg entiers par voie orale. Après l'administration par voie orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés et mélangés 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 de 5 mg entiers. La réduction de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Après l'administration d'un comprimé de 5 mg d'apixaban écrasé et mis en suspension dans 60 ml de glucose à 5 %, puis administré à l'aide d'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 par voie orale.

Compte tenu du profil pharmacocinétique prévisible, proportionnel à la dose, de l'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

L'apixaban possède plusieurs voies d'élimination. Chez les adultes, environ 25 % de la dose d'apixaban administrée est retrouvée sous forme de métabolites, principalement dans les selles. Chez les adultes, l'excrétion rénale de l'apixaban représente environ 27 % de la clairance totale. Une contribution supplémentaire de l'excrétion biliaire et de l'excrétion intestinale directe a été observée, respectivement, dans des 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. L'apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5, avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le composé principal lié à la substance active est l'apixaban inchangé, retrouvé dans le plasma humain, sans 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).

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration de l'apixaban. 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, a été observé. Chez les personnes présentant une 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) étaient plus élevées de 16 %, 29 % et 44%, respectivement, par rapport aux personnes dont la clairance de la créatinine était normale. L'insuffisance rénale n'a pas eu 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 (MRST), l'ASC de l'apixaban était supérieure de 36 %, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale, lorsqu'une dose unique de 5 mg d'apixaban était administrée immédiatement après l'hémodialyse. L'hémodialyse commencée deux heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban diminuait de 14 % l'ASC de l'apixaban chez ces patients 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 m² 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 m² 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 m², 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 m² n'ont pas participé à l'étude CV185325, bien que ceux présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($30 \leq \text{DFGe} < 60$ mL/min/1,73 m² 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 (score de Child-Pugh A de 5 (n = 6) et 6 (n = 2)) et 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B de 7 (n = 6) et 8 (n =)) à 16 sujets sains, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'une dose unique de 5 mg d'apixaban n'étaient pas altérées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Les modifications de l'activité anti-facteur Xa et de l'INR étaient comparables chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et chez les sujets sains.

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

Sexe

L'exposition à l'apixaban était d'environ 18 % plus élevée chez les femmes que 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 des études de phase I n'ont mis en évidence aucune différence perceptible en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'apixaban chez les sujets blancs/caucasiens, asiatiques et noirs/afroaméricains. Les observations de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par apixaban étaient 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

Par rapport à l'exposition à l'apixaban chez des sujets pesant entre 65 et 85 kg, un poids corporel supérieur à 120 kg était associé à une exposition d'environ 30 % inférieure et un poids corporel inférieur à 50 kg était associé à une exposition d'environ 30 % supérieure.

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Chez les adultes, le rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PC/PD) entre la concentration plasmatique d'apixaban et plusieurs critères de jugement pharmacodynamiques (activité anti-facteur Xa, [AXA], INR, TP, TCA) a été évalué après l'administration d'un large éventail 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 PC/PD observé chez les patients était cohérent avec celui établi chez les sujets 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 précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement embryon-fœtal et de toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les principaux effets observés dans les études de toxicologie en administration répétée étaient ceux liés à l'action pharmacodynamique de l'apixaban sur les paramètres de la coagulation sanguine. Dans les études de toxicologie, une tendance faible, voire inexistante, à l'augmentation des saignements a été observée. Toutefois, comme ce résultat peut être dû à une sensibilité plus faible des espèces animales non cliniques par rapport à l'homme, il doit être interprété avec prudence lors de l'extrapolation à 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, et ASC d'environ 30), peut-être en raison d'un transport actif dans le lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Lactose monohydraté
Hypromellose 2910 (6 cps)
Triacétine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Apixaban AB comprimés pelliculés est disponible en emballage sous plaquettes en aluminium-PVC transparent et en flacon en PEHD opaque blanc, de forme ronde, avec fermeture en polypropylène opaque blanc.

Présentations :

Plaquettes : 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 et 200 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD : 60, 100, 200, 250 & 500 comprimés pelliculés (les flacons de 250 & 500 sont destinés à la distribution de doses uniquement).

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 MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Apixaban AB 5 mg (blister) : BE663659

Apixaban AB 5 mg (plaquette) : BE663660

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13/12/2024

Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2026.

Date d'approbation du texte : 02/2026