

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ELIQUIS 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg d'apixaban.

Excipients:

Chaque comprimé pelliculé contient 51,43 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés jaune, rond, gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

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

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

En cas d'oubli d'une dose d'ELIQUIS, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement avec 2 prises par jour comme avant.

Le passage d'anticoagulants par voie parentérale à apixaban (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15ml/min, ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). Des données cliniques limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) indiquent que les

concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées dans cette population, par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

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

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIQUIS doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard (voir rubrique 4.4).

Poids corporel

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

Sexe

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

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant et l'adolescent.

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

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par ELIQUIS doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté, tels que : troubles congénitaux ou acquis de la coagulation; maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive; endocardite bactérienne; thrombocytopénie; anomalie plaquettaire; antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique;

hypertension artérielle sévère non contrôlée; intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente. Le traitement par ELIQUIS doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Insuffisance rénale

Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15ml/min, ou bénéficiant d'une dialyse, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Des données cliniques limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées chez cette population de patients, par conséquent, apixaban seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez ces patients compte tenu d'un risque de saignement potentiellement accru (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

L'expérience clinique est limitée chez les patients âgés pour lesquels ELIQUIS est co-administré avec l'acide acétylsalicylique. Cette association doit être utilisée avec précaution compte tenu d'un risque de saignement potentiellement accru.

Insuffisance hépatique

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

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

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT >2 x LNS ou un taux de bilirubine total \geq 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIQUIS doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients (voir rubrique 5.2). Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre de l'évaluation pré-opératoire standard.

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

L'utilisation d'ELIQUIS n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier par 2 l'exposition à apixaban (voir rubrique 4.5) ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à apixaban (par ex. insuffisance rénale sévère).

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

L'administration concomitante d'ELIQUIS et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (par ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50% de l'exposition à apixaban. Les inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp doivent être co-administrés avec précaution (voir rubrique 4.5).

Interaction avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'acide acétylsalicylique. L'utilisation concomitante d'ELIQUIS avec d'autres médicaments antiagrégants plaquettaires ou anti-thrombotiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction

La réalisation d'une 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'ELIQUIS. 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 des troubles neurologiques sont identifiés, il est nécessaire de poser un diagnostic et de traiter en urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels par rapport au risque encouru par les patients sous anticoagulants ou devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Il n'y a pas d'expérience clinique quant à l'utilisation d'apixaban avec des cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et sur la base des données pharmacocinétiques, un intervalle de 20-30 heures (c'est-à-dire 2 fois la demi-vie) entre la dernière dose d'apixaban et le retrait du cathéter doit être respecté, et au moins une dose doit être supprimée avant le retrait du cathéter. La dose suivante d'apixaban pourrait être donnée au moins 5 heures après le retrait du cathéter. Comme avec tous les nouveaux médicaments anticoagulants, l'expérience clinique en présence d'une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est par conséquent recommandée lors de l'utilisation d'apixaban en présence de ce type d'anesthésie.

Intervention chirurgicale pour fracture de hanche

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

Paramètres biologiques

Les paramètres de la coagulation (ex. TQ, INR et TCA) sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action d'apixaban. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important (voir rubrique 5.1).

Informations concernant les excipients

ELIQUIS contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp :

L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une augmentation de 2 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} d'apixaban. L'utilisation d'ELIQUIS n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (ex. ketoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) (voir rubrique 4.4).

Les substances actives inhibant de manière modérée les voies d'élimination d'apixaban, le CYP3A4 et/ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques d'apixaban. Par exemple, le diltiazem (360 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un faible inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la

valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la C_{max} d'apixaban. L'administration de naproxène (500 mg en dose unique), un inhibiteur de la P-gp mais pas du CYP3A4, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} d'apixaban. Aucun ajustement posologique d'apixaban n'est nécessaire en cas de co-administration avec des inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

La co-administration d'apixaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution respectivement d'environ 54 % et 42 % de l'ASC moyenne et de la C_{max} moyenne d'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. Aucun ajustement posologique d'apixaban n'est nécessaire en cas de traitement concomitant avec de tels médicaments, cependant la prudence est nécessaire en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants

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

Compte tenu du risque de saignement accru, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubrique 4.4).

Antiagrégants plaquettaires et AINS

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

La co-administration d'apixaban et de clopidogrel (75 mg une fois par jour) ou la co-administration d'apixaban, de 75 mg de clopidogrel et de 162 mg d'acide acétylsalicylique une fois par jour dans les études de Phase 1 n'a pas montré d'augmentation notable du temps de saignement, de l'agrégation plaquettaire, ou des paramètres de la coagulation (TQ, INR et TCA) par rapport à l'administration des agents anti-plaquettaires sans apixaban.

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

En dépit de ces observations, il se peut que des individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. ELIQUIS doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement. Une augmentation significative du risque de saignement a été rapportée avec la triple association d'apixaban, d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel dans une étude clinique chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu. L'administration concomitante d'ELIQUIS et des produits suivants, associés à des saignements sévères, n'est pas recommandée : : héparines non fractionnées et dérivés des héparines (dont héparines de bas poids moléculaire HBPM), oligosaccharides inhibiteurs du Facteur Xa (par ex. fondaparinux), inhibiteurs directs de la thrombine II (par ex. désirudine), agents thrombolytiques, antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, thiényopyridines (par ex. clopidogrel), dipyridamole, dextran, sulfapyrazone, antagonistes de la vitamine K, et autres anticoagulants oraux.

Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration d'apixaban et d'aténolol ou de famotidine. La co-administration d'apixaban 10 mg et d'aténolol 100 mg n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la

pharmacocinétique d'apixaban. Après administration simultanée de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne d'apixaban ont été inférieures de 15% et 18% à celles observées quand apixaban est administré seul. La co-administration d'apixaban 10 mg et de famotidine 40 mg n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} d'apixaban.

Effets d'apixaban sur d'autres médicaments

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

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

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

Naproxène : la co-administration de doses uniques d'apixaban (10 mg) et de naproxène (500 mg), un AINS couramment utilisé, n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du naproxène.

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'apixaban chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. L'utilisation d'apixaban pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'excrétion d'apixaban ou ses métabolites dans le lait maternel.

Les données disponibles chez l'animal indiquent que l'apixaban passe dans le lait. Chez le rat, il a été observé un rapport élevé entre le plasma maternel et le lait (d'environ 8 pour la C_{max} , et 30 pour l'ASC), peut être en raison d'un transport actif dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

Un choix doit donc être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/la non prise du traitement par apixaban.

Fécondité

Les études réalisées chez l'animal avec apixaban n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fécondité. Néanmoins, une diminution de la fécondité et du nombre d'accouplements a été observée dans la descendance femelle des rates ayant reçu apixaban au cours de la gestation (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

La tolérance d'apixaban a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase II et de trois études de phase III portant sur 5 924 patients exposés à 2,5 mg d'apixaban 2 fois par jour, ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs (chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou) et ayant été traités jusqu'à 38 jours.

Au total, 11 % des patients traités par 2,5 mg d'apixaban 2 fois par jour ont présenté des effets indésirables. Comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent survenir au cours du traitement par apixaban en présence de facteurs de risque associés tels que des lésions organiques susceptibles de saigner. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : anémie, hémorragie, contusion, et nausée. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

Les effets indésirables de l'étude de phase II et des trois études de phase III sont présentés dans le Tableau 1 par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence.

Tableau 1: Effets indésirables chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Fréquent (≥ 1/100 to < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Anémie (dont anémie postopératoire, anémie hémorragique, et paramètres biologiques correspondants)	Thrombocytopénie (dont diminution de la numération plaquettaire)	
<i>Affections du système immunitaire</i>		
		Hypersensibilité
<i>Affections oculaires</i>		
		Hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale)
<i>Affections vasculaires</i>		
Hémorragie (dont hématome, hémorragie vaginale, urétrale)	Hypotension (dont hypotension liée à la procédure)	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
	Epistaxis	Hémoptysie
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Nausée	Hémorragie gastrointestinale (dont hématemèse et méléna), hématochézie	Rectorragie, gingivorragie
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
	Elevation des transaminases (dont augmentation anormale de l'alanine aminotransférase et alanine aminotransférase anormale), élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, tests de la fonction hépatique anormaux, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation de la bilirubine sanguine	

Fréquent (≥ 1/100 to < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		
		Hémorragie musculaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
	Hématurie (avec paramètres biologiques correspondants)	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		
Contusion	Hémorragie postopératoire (dont hématome postopératoire, hémorragie au niveau de la plaie, hématome au site d'injection et hémorragie au niveau du cathéter), suintement au niveau de la plaie, hémorragie au site d'incision (dont hématome au site d'incision), hémorragie opératoire	

Comme avec tout anticoagulant, l'utilisation d'ELIQUIS peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue de l'hémorragie (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote d'ELIQUIS. 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 recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé, doit être envisagée.

Dans les études cliniques contrôlées, l'administration orale d'apixaban à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 50 mg par jour pendant 3 à 7 jours (25 mg deux fois par jour pendant 7 jours ou 50 mg une fois par jour pendant 3 jours) [10 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme] n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement pertinents.

Une étude préclinique chez le chien a démontré que l'administration orale de charbon actif jusqu'à 3 heures après l'administration d'apixaban réduit l'exposition à apixaban, c'est pourquoi l'utilisation de charbon actif peut être envisagée dans la prise en charge d'un surdosage d'apixaban.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement engageant le pronostic vital, l'administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. Cependant, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée à ce jour. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {non encore attribuée}, code ATC : <non encore attribué>

Mécanisme d'action

Apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. Apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. Apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. Apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire

induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique d'apixaban dans la prévention des thromboses veineuse et artérielle à des doses préservant une hémostase a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques d'apixaban sont le reflet de son mécanisme d'action (inhibition du Facteur Xa). Du fait de l'inhibition du Facteur Xa, apixaban prolonge les résultats des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TQ), l'INR et le temps de céphaline activé (TCA). Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques d'apixaban.

Apixaban a également démontré une activité anti-FXa évidente par la réduction de l'activité enzymatique du Facteur Xa dans de multiples kits anti-FXa commercialisés, cependant les résultats diffèrent selon les kits. Les données des études cliniques ne sont disponibles que pour le dosage par la méthode chromogénique Rotachrom Heparin, dont les résultats sont présentés ci-dessous. L'activité anti-FXa montre une relation étroite linéaire et directe avec les concentrations plasmatiques d'apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentrations plasmatiques d'apixaban. La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban, et la précision du dosage Rotachrom est bonne dans des limites acceptables pour l'utilisation en laboratoire clinique. Les modifications dose-dépendantes et concentration-dépendantes observées après administration d'apixaban sont plus prononcées, et moins variables, sur l'activité anti-Xa que sur les paramètres de la coagulation.

A l'état d'équilibre, l'activité anti-FXa attendue au pic et à la vallée, après l'administration d'une dose 2,5 mg deux fois par jour est respectivement de 1,3 UI/ml (5^{ème}/95^{ème} percentiles 0,67-2,4 UI/ml) et 0,84 UI/ml (5^{ème}/95^{ème} percentiles 0,37-1,8 UI/ml), démontrant une fluctuation vallée-pic de l'activité anti-Facteur Xa de moins de 1,6 dans l'intervalle de dose.

Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, le test Rotachrom[®] anti-FXa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut-être utile de connaître l'exposition à apixaban pour prendre une décision clinique.

Efficacité et tolérance

Le programme clinique d'apixaban a été réalisé afin de démontrer l'efficacité et la tolérance d'apixaban en prévention des ETEV, chez une large population de patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche ou de genou. Un total de 8 464 patients ont été randomisés dans deux études pivots, en double aveugle, internationales comparant 2,5 mg d'apixaban 2 fois par jour par voie orale (4 236 patients) ou 40 mg d'énoxaparine 1 fois par jour (4 228 patients). La population totale incluait 1 262 patients (618 dans le groupe apixaban) âgés de 75 ans ou plus, 1004 patients (499 dans le groupe apixaban) ayant un faible poids corporel (≤ 60 kg), 1 495 patients (743 dans le groupe apixaban) ayant un IMC ≥ 33 kg/m², et 415 patients (203 dans le groupe apixaban) présentant une insuffisance rénale modérée .

5 407 patients programmés pour une prothèse totale de hanche ont été inclus dans l'étude ADVANCE-3, et 3 057 patients programmés pour une prothèse totale de genou ont été inclus dans l'étude ADVANCE-2. Les sujets ont reçus soit 2,5 mg d'apixaban 2 fois par jour par voie orale (po) soit 40 mg d'énoxaparine 1 fois par jour par voie sous-cutanée (sc). La première dose d'apixaban était donnée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, alors que l'administration d'énoxaparine était débutée 9 à 15 heures avant l'intervention. Apixaban et énoxaparine ont été administrés pendant 32 à 38 jours dans l'étude ADVANCE-3 et pendant 10 à 14 jours dans l'étude ADVANCE-2.

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

Apixaban a démontré une réduction statistiquement supérieure du critère principal, un critère composite rassemblant ETEV et décès de toutes causes, ainsi que du critère ETEV majeurs, un critère composite rassemblant thromboses veineuses profondes (TVP) proximales, embolies pulmonaires (EP) non-fatales, et décès liés aux ETEV, comparé à énoxaparine dans les deux interventions chirurgicales pour prothèse de hanche et de genou (voir Tableau 2).

Tableau 2: Résultats d'efficacité des études pivot de phase III

Etude	ADVANCE-3 (hanche)			ADVANCE-2 (genou)		
	Apixaban 2,5 mg po 2x/j 35 ± 3 j	Enoxaparine 40 mg sc 1x/j 35 ± 3 j	p	Apixaban 2,5 mg po 2x/j 12 ± 2 j	Enoxaparine 40 mg sc 1x/j 12 ± 2 j	p
Total ETEV/ décès toutes causes						
Nombre d'évènements/sujets	27/1 949 1,39%	74/1 917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Taux d'Evènements						
Risque relatif 95% IC	0.36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
ETEV Majeurs						
Nombre d'évènements/sujets	10/2 199 0,45%	25/2 195 1,14%	0,0107	13/1 195 1,09%	26/1 199 2,17%	0,0373
Taux d'Evènements						
Risque relatif 95% IC	0.40 (0,15; 0,80)			0.50 (0,26; 0,97)		

Les critères de tolérance des hémorragies majeures (critère composite rassemblant les hémorragies majeures et les hémorragies non-majeures cliniquement pertinentes (NMCP)), et toutes les hémorragies ont montré des taux similaires chez les patients traités par apixaban 2,5 mg par rapport à énoxaparine 40 mg (voir Tableau 3). Tous les critères hémorragiques comprenaient les hémorragies au site de chirurgie.

Tableau 3: Résultats d'hémorragies des études pivot de phase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po 2x/j 35 ± 3 j	Enoxaparine 40 mg sc 1x/j 35 ± 3 j	Apixaban 2.5 mg po 2x/j 12 ± 2 j	Enoxaparine 40 mg sc 1x/j 12 ± 2 j
Patients traités	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Période de traitement¹				
Majeures	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatales	0	0	0	0
Majeures+ NMCP	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Toutes	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Période de traitement postopératoire²				
Majeures	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatales	0	0	0	0
Majeures + NMCP	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Toutes	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Tous les critères hémorragiques y compris hémorragie au site chirurgical

¹ Inclus les évènements survenus après la première administration d'énoxaparine (avant l'intervention chirurgicale)

² Inclus les évènements survenus après la première administration d'apixaban (après l'intervention chirurgicale)

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

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

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ELIQUIS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les évènements thromboemboliques veineux et artériels (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Apixaban a démontré une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose jusqu'à des doses orales de 10 mg. A des doses ≥ 25 mg, apixaban montre une absorption limitée avec une diminution de la biodisponibilité. Les paramètres d'exposition à apixaban varient de manière faible à modérée avec une variabilité intra-individuelle et inter-individuelle respectivement de $\sim 20\%$ CV (Coefficient de Variation) et ~ 30 CV.

Distribution

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

Métabolisme et élimination

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

L'excrétion rénale d'apixaban compte pour environ 27% de la clairance totale. Une contribution supplémentaire des excréctions biliaire et intestinale directe ont été observées respectivement dans les études cliniques et non cliniques.

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

Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5 avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le composé principal est l'apixaban inchangé, retrouvé dans le plasma humain, avec absence de métabolites actifs circulants. Apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Insuffisance rénale

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

créatinine de 51 à 80 ml/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les concentrations plasmatiques d'apixaban (ASC) ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44%, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet évident sur la relation entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'activité anti-FXa.

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés

Les patients âgés (65 ans ou plus) ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients jeunes, avec des valeurs d'ASC moyenne supérieures d'environ 32%.

Sexe

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

Origine ethnique et race

Les résultats de l'étude de phase 1 n'ont montré aucune différence perceptible entre la pharmacocinétique d'apixaban chez les sujets Blancs/Caucasiens, les Asiatiques et les Noirs/Afro-américains. Les observations de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par apixaban après une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche ou de genou ont été cohérentes avec les résultats des études de phase 1.

Poids corporel

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

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une diminution de la fécondité et du nombre d'accouplements de la descendance femelle des rates ayant reçu de l'apixaban au cours de la gestation a été observée. Ces effets ont été minimes et observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures par rapport à l'exposition maximale chez l'homme, représentant ainsi une faible pertinence en utilisation clinique.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage:

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées Alu-PVC/PVdC de 10 comprimés pelliculés. Boîtes de 10, 20 et 60.

Plaquettes thermoformées Alu-PVC/PVdC prédécoupées pour délivrance à l'unité de 60 x 1 comprimé pelliculé ou de 100 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

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

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

Date de première autorisation

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italie

B CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 6.0 du plan de gestion des risques (PGR) adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- Lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- Dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- A la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ELIQUIS 2,5 mg comprimés pelliculés
Apixaban

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg d'apixaban

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

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

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ELIQUIS 2,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ELIQUIS 2,5 mg comprimés pelliculés
apixaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ELIQUIS 2,5 mg comprimés pelliculés apixaban

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ELIQUIS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ELIQUIS
3. Comment prendre ELIQUIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ELIQUIS
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ELIQUIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

ELIQUIS contient de l'apixaban comme substance active et appartient à la classe de médicaments appelés anticoagulants. Ce médicament aide à prévenir la formation de caillots sanguins en bloquant le Facteur Xa, qui est un élément important de la coagulation sanguine.

Après une chirurgie de la hanche ou du genou, vous pourriez avoir un risque plus élevé de développer des caillots sanguins au niveau des veines de vos jambes. Cela peut entraîner un gonflement des jambes qui peut être douloureux ou non. Si un caillot sanguin circule de vos jambes à vos poumons, il peut bloquer la circulation sanguine entraînant un essoufflement, avec ou sans douleur dans la poitrine. Cette affection, l'embolie pulmonaire, peut menacer votre vie et demande un examen médical immédiat.

ELIQUIS est utilisé spécifiquement chez l'adulte pour aider à empêcher la formation de caillots sanguins après une opération pour prothèse totale de la hanche ou du genou.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ELIQUIS,

Ne prenez jamais ELIQUIS si:

- vous êtes **allergique** (hypersensible) à apixaban ou à l'un des autres composants contenus dans ELIQUIS.
- vous êtes sujet à **des saignements excessifs**
- si vous présentez une **maladie du foie** augmentant les risques de saignement (coagulopathie hépatique)

Faites attention avec ELIQUIS

Prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous avez l'un des éléments suivants:

- un **risque accru de saignement**, par exemple :
 - **troubles hémorragiques**, notamment les affections résultant de la réduction de l'activité des plaquettes

- **ulcère récent ou évolutif** de l'estomac ou de l'intestin
- **infection du cœur** (endocardite bactériologique)
- **hémorragie cérébrale récente** (accident vasculaire cérébral hémorragique)
- **pression artérielle très élevée**, non contrôlée par un traitement médical
- **opération récente du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'oeil**

- une **affection rénale sévère** ou si vous êtes sous dialyse

- des **problèmes au foie** ou des **antécédents de problèmes au foie**

Votre médecin effectuera des tests de votre fonction hépatique avant de prendre ELIQUIS et celui-ci sera utilisé avec précaution chez les patients présentant les signes d'une fonction hépatique altérée.

- **eu un tube (cathéter)** ou une **injection dans votre colonne vertébrale** (pour une anesthésie ou pour le soulagement de la douleur), votre médecin vous dira de prendre ELIQUIS 5 heures ou plus après le retrait du cathéter.

Enfants et adolescents

ELIQUIS n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, **parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Certains médicaments peuvent augmenter les effets d'ELIQUIS et d'autres peuvent diminuer ses effets. Votre médecin décidera si vous devez être traité par ELIQUIS alors que vous prenez ces médicaments et comment vous devrez être surveillé.

Les médicaments suivants peuvent augmenter les effets d'ELIQUIS et augmenter le risque de saignement indésirable.

- certains **médicaments contre les infections fongiques** (par ex. kétoconazole etc.)
- certains **médicaments antiviraux contre le VIH/SIDA** (par ex. ritonavir)
- d'autres **médicaments utilisés pour réduire la formation de caillots sanguins** (par ex. énoxaparine etc.)
- des **anti-inflammatoires** et des **anti-douleurs** (par ex. aspirine ou naproxène)
- **des médicaments pour l'hypertension ou les problèmes cardiaques** (par ex. diltiazem)

Les médicaments suivants peuvent réduire la capacité d'ELIQUIS à aider à prévenir la formation des caillots sanguins.

- **médicaments pour prévenir l'épilepsie ou les crises épileptiques** (par ex. phénytoïne etc.)
- **du millepertuis** (préparation à base de plantes utilisée pour la dépression)
- **médicaments pour traiter la tuberculose ou d'autres infections** (par ex. rifampine, etc.)

Aliments et boissons

ELIQUIS peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Les effets d'ELIQUIS sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre ELIQUIS. **Contactez votre médecin immédiatement** si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ELIQUIS.

On ne sait pas si ELIQUIS passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament pendant l'allaitement. Ils vous recommanderont soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de ne pas commencer à prendre ELIQUIS.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ELIQUIS n'a pas montré qu'il pouvait altérer votre aptitude à conduire ou utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de ELIQUIS

Le comprimé contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a indiqué que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ELIQUIS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle est de un comprimé deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir. Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin de ne pas risquer de les oublier.

Vous devez prendre le premier comprimé 12 à 24 heures après votre opération.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau.

Vous devez prendre un comprimé deux fois par jour, chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous a prescrit ce médicament.

Durée du traitement

Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante de la **hanche**, vous prendrez généralement les comprimés pendant 32 à 38 jours.

Si vous avez bénéficié d'une intervention chirurgicale importante du **genou**, vous prendrez généralement les comprimés pendant 10 à 14 jours.

Si vous avez pris plus de ELIQUIS que vous n'auriez dû :

Contactez votre médecin immédiatement si vous avez pris plus d'ELIQUIS que la dose prescrite. Prenez la boîte avec vous, même s'il n'y a plus de comprimés.

Si vous avez pris plus d'ELIQUIS que recommandé, vous pouvez présenter un risque accru de saignement. Si des saignements apparaissent, une opération chirurgicale ou des transfusions sanguines peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre ELIQUIS

- Prenez le comprimé oublié dès que vous vous en apercevez et:
 - prenez le comprimé suivant d'ELIQUIS à l'heure habituelle
 - puis poursuivez votre traitement normalement.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de ce qu'il faut faire ou si vous avez oublié de prendre plus d'une dose, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre ELIQUIS

N'arrêtez pas de prendre ELIQUIS sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car le risque de formation d'un caillot sanguin pourrait être plus élevé si vous arrêtez le traitement trop tôt.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tout médicament, ELIQUIS peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde.

ELIQUIS peut provoquer des saignements pouvant potentiellement menacer le pronostic vital. Les saignements peuvent ne pas être apparents et peuvent conduire à une anémie (une faible numération des cellules sanguines pouvant être à l'origine de fatigue et de pâleur)

Les fréquences sont définies de la manière suivante :

- très fréquent: affecte plus d'un utilisateur sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent: affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare: affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare: affecte moins d'1 utilisateur sur 10 000

Effets indésirables fréquents

- Anémie qui peut être à l'origine de fatigue et pâleur
- Saignements incluant:
 - sang dans les urines (ce qui colore l'urine en rose ou rouge)
 - bleus ou gonflements
 - saignements vaginaux
- Nausées (envie de vomir)

Effets indésirables peu fréquents

- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (ce qui peut affecter la coagulation)
- Saignements incluant:
 - saignement survenant suite à votre opération dont des bleus et gonflements, du sang ou du liquide sortant de la plaie/incision chirurgicale (suintement au niveau de la plaie)
 - saignement dans votre estomac, dans vos intestins ou présence de sang dans les selles
 - présence de sang dans les urines décelée dans les analyses de laboratoire
 - saignement du nez
- Faible pression artérielle pouvant entraîner une sensation d'évanouissement ou une accélération du rythme cardiaque.
- Analyses de sang montrant :
 - une fonction hépatique anormale
 - une augmentation de certaines enzymes du foie
 - une augmentation de la bilirubine, une diminution de la production de globules rouges, ce qui peut provoquer un jaunissement de la peau et des yeux.

Effets indésirables rares

- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant causer : gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et/ou de la gorge et des difficultés respiratoires. **Contactez votre médecin immédiatement** si vous présentez l'un de ces symptômes.
- Saignement:
 - dans un muscle

- dans vos yeux
- de vos gencives et dans vos crachats quand vous toussiez
- de votre rectum

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ELIQUIS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ELIQUIS après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ELIQUIS

- La substance active est l'apixaban. Chaque comprimé contient 2,5 mg d'apixaban.
- Les autres composants sont:
 - Noyau du comprimé: **lactose anhydre**, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : **lactose monohydraté**, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que ELIQUIS et contenu de l'emballage extérieur ?

Les comprimés pelliculés sont de couleur jaune, ronds et gravés avec "893" sur une face et "2½" sur l'autre face.

Ils sont fournis dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 10, 20 et 60 comprimés pelliculés.

Des plaquettes thermoformées en doses unitaires par boîtes de 60 et 100 comprimés pelliculés sont également disponibles pour dispensation hospitalière.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Royaume-Uni

Fabricant

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.