ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg d'apixaban

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,4 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)
Comprimés jaunes, ronds (diamètre de 5,95 mm), gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4. pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des 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.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)
La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour.

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

Le traitement doit être poursuivi à long-terme.

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

La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récidive de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous (voir également rubrique 5.1).

Tableau 1 : Recommandation de dose (tETEV)

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

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

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

Relais de traitement
Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et *vice versa*) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante (voir rubrique 4.5). Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

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

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

Sujets âgés
pETEV et tETEV – aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

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

- pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

- pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent (voir rubriques 4.4 et 5.2) :

- pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), apixaban sera utilisé avec précaution ;

- pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour.

On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, apixaban n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.4 et 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 (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 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). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée.

Poids corporel
pETEV et tETEV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

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

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

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

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

Pour les patients initiant un traitement par apixaban, 5 mg doivent être administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion afin de garantir une anticoagulation adéquate (voir rubrique 5.1). Le schéma posologique doit être réduit à 2,5 mg d'apixaban administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) si le patient répond aux critères de réduction de dose (voir rubriques *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*).

Si une cardioversion est nécessaire avant l'administration de 5 doses d'apixaban, une dose de charge de 10 mg doit être administrée, suivie de 5 mg deux fois par jour. Le schéma posologique doit être réduit à une dose de charge de 5 mg suivie de 2,5 mg deux fois par jour si le patient répond aux critères de réduction de dose (voir sections *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*). L'administration de la dose de charge doit être administrée au moins 2 heures avant la cardioversion (voir rubrique 5.1).

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

Patients atteints de FANV et d'un syndrome coronaire aigu (SCA) et/ou ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP)
Il existe une expérience limitée du traitement par apixaban à la dose recommandée pour les patients atteints de FANV en association avec des agents anti plaquettaires chez les patients présentant un SCA et/ou ayant subi une ICP après hémostase (voir rubriques 4.4, 5.1).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale
Eliquis 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'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale (voir la

rubrique 5.2). De manière alternative, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du glucose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique (voir la rubrique 5.2).
Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le glucose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 5.2).
- Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2), lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ou lorsque l'HNF est administrée pendant l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par apixaban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par l'apixaban doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti- Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (voir rubrique 5.1).

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

Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

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

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

Des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique.

Après une intervention chirurgicale, l'administration concomitante d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et d'apixaban n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par des antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être effectuée avant d'associer ce type de traitement avec l'apixaban.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an, et a majoré le risque hémorragique sous warfarine de 2,7 % par an à 4,6 % par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire concomitante a été limitée (2,1 %) (voir rubrique 5.1).

Une étude clinique a été menée pendant 6 mois chez des patients atteints de fibrillation atriale avec un SCA et/ou ayant subi une ICP, traités par un inhibiteur du P2Y12, avec ou sans AAS, et par un anticoagulant oral (apixaban ou AVK). L'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure ou NMCP (non majeure cliniquement pertinente) selon la définition de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) de 16.4% par an à 33.1% par an chez les patients traités par apixaban (voir rubrique 5.1).

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu sans fibrillation atriale, présentant de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par l'AAS ou l'association de l'AAS et du clopidogrel, une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH a été observée avec l'apixaban (5,13 % par an) par rapport au placebo (2,04 % par an).

Utilisation de Thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus

Il n'existe qu'une très faible expérience de l'utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus chez les patients recevant l'apixaban (voir rubrique 4.5).

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

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

Interventions chirurgicales et procédures invasives

L'apixaban doit être interrompu au moins 48 heures avant une chirurgie 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 chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un risque hémorragique faible. Ces procédures comprennent les interventions

pour lesquelles toute hémorragie susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée.

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

Après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, le traitement par apixaban doit être repris dès que possible, si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie (pour la cardioversion voir rubrique 4.2).

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

Interruption temporaire

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

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction

La réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces évènements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure doivent être retirés au minimum 5 heures avant la première administration d'apixaban. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou péridurales répétées ou traumatiques. Les patients doivent être surveillés fréquemment à la recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (ex, engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si 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 de l'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 avec une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est par conséquent recommandée lors de l'utilisation de l'apixaban avec ce type d'anesthésie.

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

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

Patients atteints de cancer évolutif

L'efficacité et la sécurité d'apixaban dans le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV) n'ont pas été établies chez les patients atteints de cancer évolutif.

Patients avec une insuffisance rénale

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

Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) et les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

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

Patients âgés

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

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

Poids corporel

Un faible poids corporel (< 60 kg) peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2)

Patients avec une insuffisance hépatique

L'apixaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (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 × LNS ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 5.2). Avant initiation du traitement par apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

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

L'utilisation d'apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés

(ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier par 2 l'exposition à apixaban (voir rubrique 4.5), ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à apixaban (ex., insuffisance rénale sévère).

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

L'administration concomitante d'apixaban et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50% de l'exposition à apixaban. Dans une étude clinique chez des patients présentant une FANV, une diminution de l'efficacité et un risque accru de saignement ont été observés lors de la co-administration d'apixaban avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à apixaban administré seul.

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

- pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP, apixaban doit être utilisé avec précaution ;

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

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

Informations concernant les excipients

Eliquis contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

L'utilisation d'apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir) (voir rubrique 4.4).

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

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

La co-administration d'apixaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution respectivement d'environ 54 % et 42 % de l'ASC moyenne et de la C_{max} moyenne d'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. Aucun ajustement posologique d'apixaban n'est nécessaire en cas de traitement concomitant avec de tels médicaments, cependant chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, apixaban doit être utilisé avec précaution pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de la TVP et de l'EP.

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

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, SSRI/SNRI et AINS

Compte tenu du risque de saignement accru, un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant est contre-indiqué sauf dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant, lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée au cours de l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale (voir rubrique 4.3).

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

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

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

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

été observée, et aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée après l'administration concomitante d'apixaban et de naproxène.

En dépit de ces observations, il se peut que des individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. Apixaban doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des SSRI/SNRI, des AINS, l'AAS et/ou des inhibiteurs du P2Y12 car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Il n'existe qu'une expérience limitée de co-administration avec d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la dipyridamole, le dextran ou la sulfinpyrazone) ou des agents thrombolytiques. Etant donné que de tels agents augmentent le risque d'hémorragie, la co-administration de ces médicaments avec l'apixaban n'est pas recommandée (voir section 4.4).

Autres traitements concomitants

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

Effets d'apixaban sur d'autres médicaments

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

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

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

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

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

Charbon activé

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'apixaban chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'apixaban pendant la grossesse.

Allaitement

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 (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

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

Fertilité

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

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

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

Résumé du profil de tolérance

La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de Phase III incluant plus de 21 000 patients : plus de 5 000 patients dans des études portant sur la pETEV, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV, et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETEV (tETEV), pour une exposition moyenne totale de 20 jours, 1,7 ans et 221 jours respectivement (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir Tableau 2 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication).

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

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

Dans les études tETEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo (voir rubrique 5.1).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour les pETEV, la FANV et les tETEV respectivement.

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables

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

Classe de systèmes d'organes	Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV)	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)	Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)
Anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Elévation de la gamma-glutamyltransférase	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Elévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée	Indéterminé	Peu fréquent	Fréquent
Alopécie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Erythème polymorphe	Indéterminé	Très rare	Indéterminé
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs			
Hémorragie musculaire	Rare	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein			
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Hémorragie au site d'administration	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent
Investigations			
Sang occulte positif	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Contusion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie 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	Peu fréquent
Hémorragie traumatique	Indéterminé	Peu fréquent	Peu fréquent

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

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

L'utilisation d'apixaban peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes,

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

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

Dans les situations où la réversion de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'un saignement engageant le pronostic vital ou incontrôlé, un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa est disponible (voir rubrique 4.4). L'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra aussi être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques de l'apixaban, tels que démontrés par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base 4 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes d'un CCP contenant 4 facteurs chez des sujets sains. Cependant, il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs pour contrôler des saignements chez les personnes ayant reçu de l'apixaban. Actuellement, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

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

L'hémodialyse diminue de 14% l'ASC d'apixaban chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal (MRST) lors de l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'apixaban. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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. Dans le test de génération de thrombine, apixaban réduit l'ETP (endogenous thrombin potential), une mesure de la production de thrombine dans le plasma humain.

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. 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 approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban.

Le tableau 3 ci-dessous présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti-Facteur Xa attendue pour chaque indication. Chez les patients traités par apixaban en prévention des ETEV à la suite d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,6 fois des niveaux au pic et à la vallée. Chez les patients atteints de fibrillation atriale non-valvulaire traités par apixaban en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,7 fois des niveaux au pic et à la vallée. Chez les patients traités par apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP ou en prévention de la récidive de la TVP et de l'EP, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 2,2 fois des niveaux au pic et à la vallée.

Tableau 3 : Exposition à apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Xa attendue

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

	Activité Anti-Xa Apix. C_{max} (ng/mL)	**Activité Anti-Xa Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Activité anti-Xa max apix. (UI/mL)**	**Activité anti-Xa min apix. (UI/mL)**
5 mg deux fois par jour	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV)				
2,5 mg deux fois par jour	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg deux fois par jour	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg deux fois par jour	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

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

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

Efficacité et tolérance

Prévention des ETEV (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
Le programme clinique 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/m^2, 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 4).

Tableau 4: Résultats d'efficacité des études pivot de phase III

Etude	ADVANCE-3 (hanche)			ADVANCE-2 (genou)		
Traitement de l'étude Dose Durée du traitement	Apixaban 2,5 mg po deux fois par jour 35 ± 3 j	Enoxaparine 40 mg sc une fois par jour 35 ± 3 j	p	Apixaban 2,5 mg po deux fois par jour 12 ± 2 j	Enoxaparine 40 mg sc une fois par jour 12 ± 2 j	p
Total ETEV/ décès toutes causes						
Nombre d'évènements/sujets Taux d'évènements	27/1949 1,39%	74/1 917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Risque relatif 95% IC	0.36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
ETEV Majeurs						
Nombre d'évènements/sujets Taux d'évènements	10/2 199 0,45%	25/2 195 1,14%	0,0107	13/1 195 1,09%	26/1 199 2,17%	0,0373
Risque relatif 95% IC	0,40 (0,15–0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

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

Tableau 5: Résultats d'hémorragies des études pivot de phase III*

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

* Tous les critères hémorragiques y compris hémorragie au site chirurgical
[1] 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'ALAT) ont été numériquement plus faibles chez les patients sous apixaban comparé à énoxaparine dans les études de phase II et III pour prothèse totale de hanche ou de genou.

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

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)
Au total, 23 799 patients ont été randomisés dans le programme clinique (ARISTOTLE : apixaban versus warfarine, AVERROES : apixaban versus AAS) parmi lesquels 11 927 randomisés dans le groupe apixaban. Le programme a été conçu pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'apixaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), et présentant un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaire, tels que :

- antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge ≥ 75 ans
- hypertension
- diabète sucré
- insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).

Etude ARISTOTLE
Dans l'étude ARISTOTLE, 18 201 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle par apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [4,7 %], voir rubrique 4.2) ou warfarine (intervalle INR cible : 2,0-3,0). Les patients ont été exposés à la substance active de l'étude pendant une moyenne de 20 mois. La moyenne d'âge a été de 69,1 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,1 et 18,9% des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Au cours de l'étude, apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention de l'AVC (hémorragique ou ischémique) et de l'embolie systémique (voir Tableau 6) par rapport à la warfarine.

Tableau 6: Résultats d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 120 n (%/an)	**Warfarine N = 9 081 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique	212 (1,27)	265 (1,60)	0.79 (0.66, 0.95)	0,0114
AVC				
Ischémique ou non spécifié	162 (0,97)	175 (1,05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Hémorragique	40 (0,24)	78 (0,47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Embolie systémique	15 (0,09)	17 (0,10)	0.87 (0.44, 1.75)	

Chez les patients randomisés dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (INR 2-3) a été de 66 %.

L'apixaban a entraîné une réduction des AVC et des embolies systémiques par rapport à la warfarine pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile supérieur de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour l'apixaban par rapport à la warfarine a été de 0,73 (CI 95 % : 0,38 -1,40).

Les critères secondaires principaux d'hémorragies majeures et de décès toutes causes ont été évalués dans le cadre d'une stratégie de test hiérarchique pré-spécifiée afin de contrôler l'erreur de type 1 globale dans l'étude. Une supériorité statistiquement significative a également été observée pour les critères secondaires principaux (hémorragie majeure et décès toutes causes) (voir Tableau 7). Avec l'amélioration de la surveillance de l'INR, les bénéfices observés avec l'apixaban par rapport à la warfarine concernant les décès toutes causes ont diminué.

Tableau 7: Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 088 n (%/an)	Warfarine N = 9 052 n (%/an)	Risque relatif (CI 95 %)	p
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeure*	327 (2,13)	462 (3,09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0,0001
Fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majeure + NMCP	613 (4,07)	877 (6,01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0,0001
Total	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0,0001
Autres critères				
Décès toutes causes	603 (3,52)	669 (3,94)	0.89 (0.80, 1.00)	0,0465
Infarctus du myocarde	90 (0,53)	102 (0,61)	0.88 (0.66, 1.17)	

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

Le taux global d'interruptions de traitement liées aux effets indésirables a été de 1,8 % pour l'apixaban et de 2,6 % pour la warfarine dans l'étude ARISTOTLE.

Les résultats d'efficacité pour des sous-groupes pré-spécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats d'efficacité principaux pour la population globale incluse dans l'étude.

L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures ISTH (notamment hémorragie du tractus GI supérieur, du tractus GI inférieur et hémorragie rectale) a été de 0,76 %/an avec l'apixaban et de 0,86 %/an avec la warfarine.

Les résultats concernant les hémorragies majeures pour des sous-groupes pré-spécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats de la population globale incluse dans l'étude.

Etude AVERROES

Dans l'étude AVERROES, 5 598 patients considérés par les investigateurs comme non-éligibles à un traitement par AVK ont été randomisés pour recevoir apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [6,4 %], voir rubrique 4.2) ou de l'AAS. L'AAS a été administré à une dose quotidienne unique de 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) ou 324 mg (6,6 %) à la discrétion de l'investigateur. Les patients ont été exposés à la substance active de l'étude pendant une moyenne de 14 mois. La moyenne d'âge a été de 69,9 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,0 et 13,6% des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Les principales raisons de non éligibilité des patients à un traitement par AVK dans l'étude AVERROES incluaient : incapacité ou difficulté à obtenir les INR aux intervalles fixés (42,6 %), refus du patient du traitement par un AVK (37,4 %), score CHADS2 = 1 et avis du médecin ne recommandant pas un AVK (21,3 %), manque de fiabilité du patient quant à l'adhérence au schéma thérapeutique des AVK (15,0 %) et difficultés (présumées ou pas) de contacter le patient en cas de modification de dose en urgence (11,7 %).

L'étude AVERROES a été interrompue prématurément selon les recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves d'une réduction des AVC et des embolies systémiques associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable.

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

Dans l'étude, l'apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention des AVC (hémorragique, ischémique ou non spécifié) ou des embolies systémiques (voir Tableau 8) par rapport à l'AAS.

Tableau 8: Principaux critères d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2 807 n (%/an)	**ASA N = 2 791 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique *	51 (1,62)	113 (3,63)	0.45 (0.32, 0.62)	< 0,0001
AVC				
Ischémique ou non spécifié	43 (1,37)	97 (3,11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Hémorragique	6 (0,19)	9 (0,28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Embolie systémique	2 (0,06)	13 (0,41)	0.15 (0.03, 0.68)	
AVC, embolie systémique, IDM ou mortalité vasculaire*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0.66 (0.53, 0.83)	0,003
Infarctus du myocarde	24 (0,76)	28 (0,89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Mortalité vasculaire	84 (2,65)	96 (3,03)	0.87 (0.65, 1.17)	
Décès toutes causes†	111 (3,51)	140 (4,42)	0.79 (0.62, 1.02)	0,068

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

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'apixaban et l'AAS sur l'incidence des hémorragies majeures (voir Tableau 9).

Tableau 9: Événements hémorragiques chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2 798 n (%/an)	**ASA N = 2 780 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
Majeure*	45 (1,41)	29 (0,92)	1.54 (0.96, 2.45)	0,0716
Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracrânienne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeure + NMCP†	140 (4,46)	101 (3,24)	1.38 (1.07, 1.78)	0,0144
Total	325 (10,85)	250 (8,32)	1.30 (1.10, 1.53)	0,0017

* Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
† Non majeur cliniquement significatif

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

AUGUSTUS, une étude ouverte, randomisée, contrôlée, avec un plan factoriel de 2 par 2, a recruté 4614 patients atteints de FANV ayant eu un SCA (43%) et/ou ayant subi une ICP (56%). Tous les patients ont reçu un traitement de base par un inhibiteur du P2Y12 (le clopidogrel dans 90.3% des cas) prescrit selon les recommandations standard locales de traitement.

Les patients ont été randomisés jusqu'à 14 jours après le SCA et/ou l'ICP et traités d'une part soit par de l'apixaban 5 mg deux fois par jour (2.5 mg deux fois par jour si au moins deux des critères de réduction de dose étaient remplis; 10% ont reçu une dose réduite) ou par un AVK, et d'autre part soit par de l'AAS (81 mg une fois par jour) ou par un placebo. L'âge moyen était de 69.9 ans, 94% des patients randomisés avait un score CHA_2DS_2-VASc > 2, et 47% avait un score HAS-BLED > 3. Pour

les patients randomisés dans le bras AVK, le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (INR 2-3) était de 56%, avec 32% de temps en dessous du TTR et 12% au dessus du TTR.

L'objectif principal de l'étude AUGUSTUS était d'évaluer la sécurité via un critère principal sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH. Dans la comparaison apixaban versus AVK, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH à 6 mois a été atteint pour 241 (10.5%) et 332 (14.7%) patients respectivement dans le bras apixaban et dans le bras AVK (HR=0,69 ; IC de 95% : 0,58;0,82 ; 2-sided p<0.0001 pour l'hypothèse de non infériorité et p<0.0001 pour l'hypothèse de supériorité). Dans le bras AVK, des analyses additionnelles utilisant des sous-groupes par TTR ont montré que le taux le plus élevé d'hémorragies était associé au quartile du TTR le plus bas. Le taux d'hémorragies était similaire entre apixaban et le quartile du TTR le plus élevé.
Dans la comparaison AAS versus placebo, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH à 6 mois a été atteint pour 367 (16.1%) et 204 (9.0%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo (HR=1,88, IC de 95% : 1,58;2,23 ; 2-sided p<0.0001).

En particulier, chez les patients traités avec apixaban, les hémorragies majeures ou NMCP ont eu lieu chez 157 (13.7%) et 84 (7.4%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo. Chez les patients traités par AVK, les hémorragies majeures ou NMCP ont eu lieu chez 208 (18.5%) et 122 (10.8%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo.

D'autres effets du traitement ont été évalués en tant qu'objectif secondaire de l'étude, avec des critères composites.
En comparant le bras apixaban versus AVK, le critère composite de décès ou de ré-hospitalisation a été atteint pour 541 (23.5%) et 632 (27.4%) patients respectivement dans le bras apixaban et dans le bras AVK. Le critère composite de décès ou d'évènement ischémique (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose d'endoprothèse ou revascularisation urgente) a été atteint pour 170 (7.4%) et 182 (7.9%) patients respectivement dans le bras apixaban et dans le bras AVK.
En comparant le bras AAS versus placebo, le critère composite de décès ou de ré-hospitalisation a été atteint pour 604 (26.2%) et 569 (24.7%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo. Le critère composite de décès ou d'évènement ischémique (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose d'endoprothèse ou revascularisation urgente) a été atteint pour 163 (7.1%) et 189 (8.2%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo.

Patients bénéficiant d'une cardioversion
EMANATE, une étude multicentrique ouverte, a recruté 1500 patients qui étaient soit naïfs d'anticoagulants oraux, soit prétraités depuis moins de 48 heures, et programmés pour une cardioversion de la FANV. Les patients ont été randomisés 1:1 afin d'être traités par apixaban ou par héparine et/ou AVK pour la prévention des événements cardiovasculaires. Une cardioversion électrique et/ou pharmacologique a été réalisée après au moins 5 doses de 5 mg deux fois par jour d'apixaban (ou 2,5 mg deux fois par jour chez des patients sélectionnés (voir rubrique 4.2)) ou au moins 2 heures après une dose de charge de 10 mg (ou une dose de charge de 5 mg chez des patients sélectionnés (voir rubrique 4.2)) si une cardioversion antérieure était nécessaire. Dans le groupe apixaban, 342 patients ont reçu une dose de charge (331 patients ont reçu la dose de 10 mg et 11 patients ont reçu la dose de 5 mg).

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

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

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

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

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

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

Pour les patients randomisés traités par warfarine, le pourcentage moyen de temps dans la zone thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,9. Apixaban a montré une réduction des récidives d'ETEV symptomatiques ou de la mortalité liée aux ETEV pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile le plus élévé de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour apixaban vs enoxaparine/warfarine était de 0,79 (CI 95 % : 0,39–1,61).

Dans l'étude, apixaban s'est avéré non inférieur à enoxaparine/warfarine en termes de critére principal composite des récidives d'ETEV symptomatiques (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de mortalité liée aux ETEV validés par le comité de Jugement (voir Tableau 10).

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

	Apixaban N=2 609 n (%)	**Enoxaparine/warfarine N=2 635 n (%)**	**Risque relatif (CI 95 %)**
ETEV ou mortalité liée aux ETEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60–1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Mortalité liée aux ETEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETEV ou mortalité de toutes causes	84 (3,2)	104 (4,0)	0.82 (0.61, 1.08)
ETEV ou mortalité d'origine CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0.80 (0.57, 1.11)
ETEV, mortalité liée aux ETEV, ou hémorragie majeur	73 (2,8)	118 (4,5)	0.62 (0.47, 0.83)

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

L'efficacité d'apixaban dans le traitement initial des ETEV était constante entre les patients traités pour une EP [Risque Relatif : 0,9 ; CI 95 % : 0,5–1,6)] ou une TVP [Risque Relatif : 0,8 ; IC à 95 % : 0,5–

1,3)]. L'efficacité entre les sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la fonction rénale, l'étendue de l'EP , la location du thrombus de la TVP, et l'administration antérieure d'héparine parentérale était généralement cohérente.

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure. Dans l'étude, apixaban a été statistiquement supérieur à enoxaparine/warfarine sur le critère principal de tolérance [Risque Relatif : 0,31 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,17–0,55 ; valeur de P < 0,0001] (voir Tableau 11).

Tableau 11: Résultats de saignement de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N=2 676 n (%)	**Enoxaparine/ Warfarine N=2 689 n (%)**	**Risque relatif (CI 95 %)**
Majeures	15 (0,6)	49 (1,8)	0.31 (0.17, 0.55)
Majeur + NMCP	115 (4,3)	261 (9,7)	0.44 (0.36, 0.55)
Mineur	313 (11,7)	505 (18,8)	0.62 (0.54, 0.70)
Tous	402 (15,0)	676 (25,1)	0.59 (0.53, 0.66)

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

Etude AMPLIFY-EXT

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2 482 patients au total ont été randomisés afin d'être traités soit par apixaban 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, ou apixaban 5 mg par voie orale deux fois par jour, ou pour recevoir un placebo durant 12 mois après avoir achevé un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois. Parmi ceux-ci, 836 patients (33,7 %) avaient participé à l'étude AMPLIFY avant l'inclusion dans l'étude AMPLIFY-EXT.

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

Dans l'étude, les deux posologies d'apixaban étaient statistiquement supérieures au placebo en ce qui concerne le critère principal, à savoir un ETEV symptomatique récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou un décès toutes causes (voir Tableau 12).

Tableau 12: Résultats d'efficacité de l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Risque relatif (CI 95 %)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2,5 mg vs placebo**	**Apix 5,0 mg vs placebo**
	n (%)				
ETEV récidivant ou décès toutes causes	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15–0,40)[¥]	0,19 (0,11–0,33)[¥]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (CI 95 %)	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2,5 mg vs placebo**	**Apix 5,0 mg vs placebo**
Décès toutes causes	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETEV récidivant ou décès liée à un ETEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11–0,33)	0,20 (0,11–0,34)
ETEV récidivant ou décès d'origine CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10–0,32)	0,19 (0,11–0,33)
TVP non fatale†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05–0,26)	0,15 (0,07–0,32)
EP non fatale†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22–1,21)	0,27 (0,09–0,80)
Décès liés à un ETEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06–1,37)	0,45 (0,12–1,71)

¥ Valeur de P < 0,0001
* Pour les patients présentant plus d'un événement contribuant au critére composite, seul le premier événement a été rapporté (par ex. si un sujet avait subi une TVP puis une EP, seule la TVP était rapportée)
† Les sujets individuels pouvaient avoir subi plus d'un événement et être représentés dans les deux classifications

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

Le critère principal de tolérance était l'hémorragie majeure durant la période de traitement. Dans l'étude, l'incidence de l'hémorragie majeure pour les deux posologies d'apixaban n'a pas été statistiquement différente du placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes d'incidence des hémorragies majeures + NMCP, mineures, et totales entre les groupes traités par apixaban 2,5 mg deux fois par jour et placebo (voir Tableau 13).

Tableau 13: Résultats des hémorragies dans l'étude AMPLIFY-EXT

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

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

Population pédiatrique

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 événements 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 ~20% CV (Coefficient de Variation) et ~30 CV.

Après administration orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés et mis en suspension dans 30 ml d'eau, l'exposition était comparable à l'exposition après l'administration orale de 2 comprimés de 5 mg entiers. Après administration orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés avec 30 g de compote de pomme, la C_{max} et l'ASC étaient plus basses de 21% et 16%, respectivement par rapport à l'administration de 2 comprimés entiers de 5 mg. La réduction de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.

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

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

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87% chez l'homme. Le volume de distribution (Vd) 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 excrétions 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. La substance active principale 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).

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration d'apixaban. Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition à apixaban et la diminution de la fonction rénale, évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine. Chez les individus atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques d'apixaban (ASC) ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44%, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet évident sur la relation entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'activité anti-FXa.

Chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal, l'ASC d'apixaban était augmentée de 36% par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale lorsqu'une dose unique de 5 mg d'apixaban était administrée immédiatement après l'hémodialyse. L'hémodialyse commencée deux heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban diminuait de 14% l'ASC d'apixaban chez ces patients, ce qui correspond à une clairance de l'apixaban par la dialyse de 18 mL/min. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

Insuffisance hépatique

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

Sexe

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

Poids corporel

Comparé à l'exposition à 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 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 et de toxicité chez les jeunes animaux n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
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. Boîtes de 10, 20, 60, 168 et 200 comprimés pelliculés.
Plaquettes thermoformées Alu-PVC/PVdC prédécoupées pour délivrance à l'unité de 60 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

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

Date de première autorisation : 18 Mai 2011
Date du dernier renouvellement : lundi 11 janvier 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eliquis 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'apixaban

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,9 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)
Comprimés ovales (9,73 mm x 5,16 mm), roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4. pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)
La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour.

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

Le traitement doit être poursuivi à long-terme.

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

La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de récidive de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous (voir également rubrique 5.1).

Tableau 1: Recommandation de dose (tETEV)

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

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

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

Relais de traitement
Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante (voir rubrique 4.5). Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

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

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

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

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

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

- pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

- pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite

précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent (voir rubriques 4.4 et 5.2) :

- pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), apixaban devra être utilisé avec précaution ;

- pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour.

On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, apixaban n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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 (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 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). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée.

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

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

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

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

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

Pour les patients initiant un traitement par apixaban, 5 mg doivent être administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion afin de garantir une

anticoagulation adéquate (voir rubrique 5.1). Le schéma posologique doit être réduit à 2,5 mg d'apixaban administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) si le patient répond aux critères de réduction de dose (voir rubriques *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*).

Si une cardioversion est nécessaire avant l'administration de 5 doses d'apixaban, une dose de charge de 10 mg doit être administrée, suivie de 5 mg deux fois par jour. Le schéma posologique doit être réduit à une dose de charge de 5 mg suivie de 2,5 mg deux fois par jour si le patient répond aux critères de réduction de dose (voir sections *Diminution de dose* et *Insuffisance rénale*). L'administration de la dose de charge doit être administrée au moins 2 heures avant la cardioversion (voir rubrique 5.1).

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

Patients atteints de FANV et d'un syndrome coronaire aigu (SCA) et/ou ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP)
Il existe une expérience limitée du traitement par apixaban à la dose recommandée pour les patients atteints de FANV en association avec des agents anti plaquettaires chez les patients présentant un SCA et/ou ayant subi une ICP après hémostase (voir rubriques 4.4, 5.1).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale
Eliquis 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'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale (voir la rubrique 5.2). De manière alternative, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du glucose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique (voir la rubrique 5.2).
Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le glucose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 5.2).
- Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2), lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux

ou artériel central ou lorsque l'HNF est administrée pendant l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par apixaban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par apixaban doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti- Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (voir rubrique 5.1).

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

Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

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

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

Des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique.

Après une intervention chirurgicale, l'administration concomitante d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et d'apixaban n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par des antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être effectuée avant d'associer ce type de traitement avec Eliquis.

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an, et a majoré le risque hémorragique sous warfarine de 2,7 % par an à 4,6 % par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire concomitante a été limitée (2,1 %) (voir rubrique 5.1).

Une étude clinique a été menée pendant 6 mois chez des patients atteints de fibrillation atriale avec un SCA et/ou ayant subi une ICP, traités par un inhibiteur du P2Y12, avec ou sans AAS, et par un anticoagulant oral (apixaban ou AVK). L'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure ou NMCP (non majeure cliniquement pertinente) selon la définition de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) de 16.4% par an à 33.1% par an chez les patients traités par apixaban (voir rubrique 5.1).

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu sans fibrillation atriale, présentant de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par l'AAS ou l'association de l'AAS et du clopidogrel, une augmentation

significative du risque d'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH a été observée avec l'apixaban (5,13 % par an) par rapport au placebo (2,04 % par an).

Utilisation de Thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus

Il n'existe qu'une très faible expérience de l'utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus chez les patients recevant l'apixaban (voir rubrique 4.5).

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

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

Interventions chirurgicales et procédures invasives

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

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

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

Après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, le traitement par apixaban doit être repris dès que possible, si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie (pour la cardioversion voir rubrique 4.2).

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

Interruption temporaire

L'interruption d'un traitement anticoagulant, notamment par apixaban, en raison d'une hémorragie active, d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive programmée expose les patients à une majoration du risque de thrombose. Les interruptions de traitement doivent être évitées, et dans le

cas où une anticoagulation par apixaban doit être suspendue temporairement quelle que soit la raison, le traitement doit être repris dès que possible.

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

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

Patients atteints de cancer évolutif

L'efficacité et la sécurité d'apixaban dans le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV) n'ont pas été établies chez les patients atteints de cancer évolutif.

Patients avec une insuffisance rénale

Des données cliniques limitées indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) ce qui peut conduire à une augmentation du risque hémorragique. Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), apixaban sera utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) et les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

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

Patients âgés

Un âge avancé peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2).
Par ailleurs, l'administration concomitante d'apixaban et d'AAS chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en raison du risque hémorragique potentiellement accru.

Poids corporel

Un faible poids corporel (< 60 kg) peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 5.2)

Patients avec une insuffisance hépatique

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

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

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

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 × LNS ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 5.2). Avant initiation du traitement par apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

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

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

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

L'administration concomitante d'apixaban et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50% de l'exposition à apixaban. Dans une étude clinique chez des patients présentant une FANV, une diminution de l'efficacité et un risque accru de saignement ont été observés lors de la co-administration d'apixaban avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à apixaban administré seul.

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

- pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP, apixaban doit être utilisé avec précaution ;

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

Paramètres biologiques

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

Informations concernant les excipients

Eliquis contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

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

L'utilisation d'apixaban n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés

(ex : kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir) (voir rubrique 4.4).

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

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

La co-administration d'apixaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution respectivement d'environ 54 % et 42 % de l'ASC moyenne et de la C_{max} moyenne d'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. Aucun ajustement posologique d'apixaban n'est nécessaire en cas de traitement concomitant avec de tels médicaments, cependant chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, apixaban doit être utilisé avec précaution pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la revidice de la TVP et de l'EP. Apixaban n'est pas recommandé pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'efficacité pouvant être compromise (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, SSRI/SNRI et AINS

Compte tenu du risque de saignement accru, un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant est contre-indiqué sauf dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant, lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée au cours de l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale (voir rubrique 4.3).

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

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

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

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

été observée, et aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée après l'administration concomitante d'apixaban et de naproxène.

En dépit de ces observations, il se peut que des individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. Apixaban doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des SSRI/SNRI, des AINS, l'AAS et/ou des inhibiteurs du P2Y12 car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

Il n'existe qu'une expérience limitée de co-administration avec d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la dipyridamole, le dextran ou la sulfinpyrazone) ou des agents thrombolytiques. Etant donné que de tels agents augmentent le risque d'hémorragie, la co-administration de ces médicaments avec apixaban n'est pas recommandée (voir section 4.4).

Autres traitements concomitants

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

Effets d'apixaban sur d'autres médicaments

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

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

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

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

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

Charbon activé

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'apixaban chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'apixaban pendant la grossesse.

Allaitement

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 (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

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

Fertilité

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

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

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

Résumé du profil de tolérance

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

Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir Tableau 2 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication).

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

Dans les études tETEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo (voir rubrique 5.1).

Tableau des effets indésirables

Le Tableau 2 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à

< 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV et les tETEV respectivement.

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)**	**Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)**
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent*
Angioedème	Indéterminé	Indéterminé
Affections du système nerveux		
Hémorragie cérébrale†	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires		
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires		
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie intra-abdominale	Peu fréquent	Indéterminé
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Épistaxis	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie du tractus respiratoire	Rare	Rare
Affections gastro-intestinales		
Nausées	Fréquent	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie buccale	Peu fréquent	Fréquent
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale, saignement gingival	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare	Indéterminé
Affections hépatobiliaires		
Anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine	Peu fréquent	Peu fréquent
Elévation de la gamma-glutamyltransférase	Fréquent	Fréquent
Elévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)	Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)
Erythème polymorphe	Très rare	Indéterminé
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Hémorragie musculaire	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Hématurie	Fréquent	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein		
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Hémorragie au site d'administration	Peu fréquent	Peu fréquent
Investigations		
Sang occulte positif	Peu fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Contusion	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
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Peu fréquent

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

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

Dans les situations où la réversion de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'un saignement engageant le pronostic vital ou incontrôlé, un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa est disponible (voir rubrique 4.4). L'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra aussi être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques d'apixaban, tels que démontrés par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base 4 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes d'un CCP contenant 4 facteurs chez des sujets sains. Cependant, il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs pour contrôler des saignements chez les personnes ayant reçu apixaban. Actuellement, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

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

L'hémodialyse diminue de 14% l'ASC d'apixaban chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal (MRST) lors de l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'apixaban. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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. Dans le test de génération de thrombine, apixaban réduit l'ETP (endogenous thrombin potential), une mesure de la production de thrombine dans le plasma humain.

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. 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 approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban.

Le tableau 3 ci-dessous présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti-Facteur Xa attendue. Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire traités par apixaban en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 1,7 fois des niveaux au pic et à la vallée. Chez les patients traités par apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP ou en prévention de la récidive de la TVP et de l'EP, les résultats ont démontré une fluctuation de moins de 2,2 fois des niveaux au pic et à la vallée.

Tableau 3: Exposition à apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Xa attendues

	Activité Anti-Xa Apix. C_{max} (ng/mL)	**Activité Anti-Xa Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Activité anti-Xa max apix. (UI/mL)**	**Activité anti-Xa min apix. (UI/mL)**
	Médiane [5ème, 95ème percentiles]			
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV				
2,5 mg deux fois par jour *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg deux fois par jour	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV)				
2,5 mg deux fois par jour	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg deux fois par jour	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg deux fois par jour	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

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

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

Efficacité et tolérance

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

Au total, 23 799 patients ont été randomisés dans le programme clinique (ARISTOTLE : apixaban versus warfarine, AVERROES : apixaban versus AAS) parmi lesquels 11 927 randomisés dans le groupe apixaban. Le programme a été conçu pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'apixaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des

patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), et présentant un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaire, tels que :

- antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge ≥ 75 ans
- hypertension
- diabète sucré
- insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).

Etude ARISTOTLE

Dans l'étude ARISTOTLE, 18 201 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle par apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [4,7 %], voir rubrique 4.2) ou warfarine (intervalle INR cible : 2,0-3,0). Les patients ont été exposés à la substance active de l'étude pendant une moyenne de 20 mois. La moyenne d'âge a été de 69,1 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,1 et 18,9 % des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Au cours de l'étude, apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère principal de prévention de l'AVC (hémorragique ou ischémique) et de l'embolie systémique (voir Tableau 4) par rapport à la warfarine.

Tableau 4: Résultats d'efficacité chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 120 n (%/an)	**Warfarine N = 9 081 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique	212 (1,27)	265 (1,60)	0.79 (0.66, 0.95)	0,0114
AVC				
Ischémique ou non spécifié	162 (0,97)	175 (1,05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Hémorragique	40 (0,24)	78 (0,47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Embolie systémique	15 (0,09)	17 (0,10)	0.87 (0.44, 1.75)	

Chez les patients randomisés dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (INR 2-3) a été de 66 %.

L'apixaban a entraîné une réduction des AVC et des embolies systémiques par rapport à la warfarine pour tous les niveaux de TTR des différents centres ; dans le quartile supérieur de TTR en fonction du centre, le risque relatif pour l'apixaban par rapport à la warfarine a été de 0,73 (CI 95 % : 0,38 -1,40).

Les critères secondaires principaux d'hémorragies majeures et de décès toutes causes ont été évalués dans le cadre d'une stratégie de test hiérarchique pré-spécifiée afin de contrôler l'erreur de type 1 globale dans l'étude. Une supériorité statistiquement significative a également été observée pour les critères secondaires principaux (hémorragie majeure et décès toutes causes) (voir Tableau 5). Avec l'amélioration de la surveillance de l'INR, les bénéfices observés avec l'apixaban par rapport à la warfarine concernant les décès toutes causes ont diminué.

Tableau 5: Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 088 n (%/an)	Warfarine N = 9 052 n (%/an)	Risque relatif (CI 95 %)	p
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeure*	327 (2,13)	462 (3,09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0,0001
Fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majeures + NMCP†	613 (4,07)	877 (6,01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0,0001
Total	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0,0001
Autres critères				
Décès toutes causes	603 (3,52)	669 (3,94)	0.89 (0.80, 1.00)	0,0465
Infarctus du myocarde	90 (0,53)	102 (0,61)	0.88 (0.66, 1.17)	

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

Le taux global d'interruptions de traitement liées aux effets indésirables a été de 1,8 % pour l'apixaban et de 2,6 % pour la warfarine dans l'étude ARISTOTLE.

Les résultats d'efficacité pour des sous-groupes pré-spécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats d'efficacité principaux pour la population globale incluse dans l'étude.

L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures ISTH (notamment hémorragie du tractus GI supérieur, du tractus GI inférieur et hémorragie rectale) a été de 0,76 %/an avec l'apixaban et de 0,86 %/an avec la warfarine.

Les résultats concernant les hémorragies majeures pour des sous-groupes pré-spécifiés, portant notamment sur le score $CHADS_2$, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats de la population globale incluse dans l'étude.

Etude AVERROES
Dans l'étude AVERROES, 5 598 patients considérés par les investigateurs comme non-éligibles à un traitement par AVK ont été randomisés pour recevoir apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients [6,4 %], voir rubrique 4.2) ou de l'AAS. L'AAS a été administré à une dose quotidienne unique de 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) ou 324 mg (6,6 %) à la discrétion de l'investigateur. Les patients ont été exposés à la substance active de l'étude pendant une moyenne de 14 mois. La moyenne d'âge a été de 69,9 ans, le score $CHADS_2$ moyen a été de 2,0 et 13,6% des patients présentaient des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Les principales raisons de non éligibilité des patients à un traitement par AVK dans l'étude AVERROES incluaient : incapacité ou difficulté à obtenir les INR aux intervalles fixés (42,6 %), refus du patient du traitement par un AVK (37,4 %), score CHADS2 = 1 et avis du médecin ne recommandant pas un AVK (21,3 %), manque de fiabilité du patient quant à l'adhérence au schéma thérapeutique des AVK (15,0 %) et difficultés (présumées ou pas) de contacter le patient en cas de modification de dose en urgence (11,7 %).

L'étude AVERROES a été interrompue prématurément selon les recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves d'une réduction des AVC et des embolies systémiques associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable.

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

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

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

	Apixaban N = 2 807 n (%/an)	**ASA N = 2 791 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
AVC ou embolie systémique *	51 (1,62)	113 (3,63)	0.45 (0.32, 0.62)	< 0,0001
AVC				
Ischémique ou non spécifié	43 (1,37)	97 (3,11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Hémorragique	6 (0,19)	9 (0,28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Embolie systémique	2 (0,06)	13 (0,41)	0.15 (0.03, 0.68)	
AVC, embolie systémique, IDM ou mortalité vasculaire*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0.66 (0.53, 0.83)	0,003
Infarctus du myocarde	24 (0,76)	28 (0,89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Mortalité vasculaire	84 (2,65)	96 (3,03)	0.87 (0.65, 1.17)	
Décès toutes causes†	111 (3,51)	140 (4,42)	0.79 (0.62, 1.02)	0,068

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

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'apixaban et l'AAS sur l'incidence des hémorragies majeures (voir Tableau 7).

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

	Apixaban N = 2 798 n (%/an)	**ASA N = 2 780 n (%/an)**	**Risque relatif (CI 95 %)**	**p**
Majeure*	45 (1,41)	29 (0,92)	1.54 (0.96, 2.45)	0,0716
Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracrânienne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeure + NMCP†	140 (4,46)	101 (3,24)	1.38 (1.07, 1.78)	0,0144
Total	325 (10,85)	250 (8,32)	1.30 (1.10, 1.53)	0,0017

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

Patients atteints de FANV avec SCA et/ou ayant subi une ICP
AUGUSTUS, une étude ouverte, randomisée, contrôlée, avec un plan factoriel de 2 par 2, a recruté 4614 patients atteints de FANV ayant eu un SCA (43%) et/ou ayant subi une ICP (56%). Tous les patients ont reçu un traitement de base par un inhibiteur du P2Y12 (le clopidogrel dans 90.3% des cas) prescrit selon les recommandations standard locales de traitement.

Les patients ont été randomisés jusqu'à 14 jours après le SCA et/ou l'ICP et traités d'une part soit par de l'apixaban 5 mg deux fois par jour (2.5 mg deux fois par jour si au moins deux des critères de réduction de dose étaient remplis; 10% ont reçu une dose réduite) ou par un AVK, et d'autre part soit par de l'AAS (81 mg une fois par jour) ou par un placebo. L'âge moyen était de 69.9 ans, 94% des patients randomisés avait un score CHA_2DS_2-VASc > 2, et 47% avait un score HAS-BLED > 3. Pour les patients randomisés dans le bras AVK, le pourcentage de temps passé dans l'intervalle

thérapeutique (TTR) (INR 2-3) était de 56%, avec 32% de temps en dessous du TTR et 12% au dessus du TTR.

L'objectif principal de l'étude AUGUSTUS était d'évaluer la sécurité via un critère principal sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH. Dans la comparaison apixaban versus AVK, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH à 6 mois a été atteint pour 241 (10.5%) et 332 (14.7%) patients respectivement dans le bras apixaban et dans le bras AVK (HR=0,69 ; IC de 95% : 0,58;0,82 ; 2-sided p<0.0001 pour l'hypothèse de non infériorité et p<0.0001 pour l'hypothèse de supériorité). Dans le bras AVK, des analyses additionnelles utilisant des sous-groupes par TTR ont montré que le taux le plus élevé d'hémorragies était associé au quartile du TTR le plus bas. Le taux d'hémorragies était similaire entre apixaban et le quartile du TTR le plus élevé.
Dans la comparaison AAS versus placebo, le critère principal de sécurité sur les hémorragies majeures ou NMCP selon l'ISTH à 6 mois a été atteint pour 367 (16.1%) et 204 (9.0%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo (HR=1,88, IC de 95% : 1,58;2,23 ; 2-sided p<0.0001).

En particulier, chez les patients traités avec apixaban, les hémorragies majeures ou NMCP ont eu lieu chez 157 (13.7%) et 84 (7.4%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo. Chez les patients traités par AVK, les hémorragies majeures ou NMCP ont eu lieu chez 208 (18.5%) et 122 (10.8%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo.

D'autres effets du traitement ont été évalués en tant qu'objectif secondaire de l'étude, avec des critères composites.
En comparant le bras apixaban versus AVK, le critère composite de décès ou de ré-hospitalisation a été atteint pour 541 (23.5%) et 632 (27.4%) patients respectivement dans le bras apixaban et dans le bras AVK. Le critère composite de décès ou d'évènement ischémique (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose d'endoprothèse ou revascularisation urgente) a été atteint pour 170 (7.4%) et 182 (7.9%) patients respectivement dans le bras apixaban et dans le bras AVK.
En comparant le bras AAS versus placebo, le critère composite de décès ou de ré-hospitalisation a été atteint pour 604 (26.2%) et 569 (24.7%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo. Le critère composite de décès ou d'évènement ischémique (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose d'endoprothèse ou revascularisation urgente) a été atteint pour 163 (7.1%) et 189 (8.2%) patients respectivement dans le bras AAS et dans le bras placebo.

Patients bénéficiant d'une cardioversion
EMANATE, une étude multicentrique ouverte, a recruté 1500 patients qui étaient soit naïfs d'anticoagulants oraux, soit prétraités depuis moins de 48 heures, et programmés pour une cardioversion de la FANV. Les patients ont été randomisés 1:1 afin d'être traités par apixaban ou par héparine et/ou AVK pour la prévention des événements cardiovasculaires. Une cardioversion électrique et/ou pharmacologique a été réalisée après au moins 5 doses de 5 mg deux fois par jour d'apixaban (ou 2,5 mg deux fois par jour chez des patients sélectionnés (voir rubrique 4.2)) ou au moins 2 heures après une dose de charge de 10 mg (ou une dose de charge de 5 mg chez des patients sélectionnés (voir rubrique 4.2)) si une cardioversion antérieure était nécessaire. Dans le groupe apixaban, 342 patients ont reçu une dose de charge (331 patients ont reçu la dose de 10 mg et 11 patients ont reçu la dose de 5 mg).

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

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

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

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

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

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

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

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

	Apixaban N=2 609 n (%)	**Enoxaparine/warfarine N=2 635 n (%)**	**Risque relatif (CI 95 %)**
ETEV ou mortalité liée aux ETEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60–1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Mortalité liée aux ETEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETEV ou mortalité de toutes causes	84 (3,2)	104 (4,0)	0.82 (0.61, 1.08)
ETEV ou mortalité d'origine CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0.80 (0.57, 1.11)
ETEV, mortalité liée aux ETEV, ou hémorragie majeur	73 (2,8)	118 (4,5)	0.62 (0.47, 0.83)

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

L'efficacité d'apixaban dans le traitement initial des ETEV était constante entre les patients traités pour une EP [Risque Relatif : 0,9 ; CI 95 % : 0,5–1,6)] ou une TVP [Risque Relatif : 0,8 ; IC à 95 % : 0,5–1,3)]. L'efficacité entre les sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la fonction rénale, l'étendue de l'EP , la location du thrombus de la TVP, et l'administration antérieure d'héparine parentérale était généralement cohérente.

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

Tableau 9: Résultats de saignement de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N=2 676 n (%)	**Enoxaparine/warfarine N=2 689 n (%)**	**Risque relatif (CI 95 %)**
Majeures	15 (0,6)	49 (1,8)	0.31 (0.17, 0.55)
Majeur + NMCP	115 (4,3)	261 (9,7)	0.44 (0.36, 0.55)
Mineur	313 (11,7)	505 (18,8)	0.62 (0.54, 0.70)
Tous	402 (15,0)	676 (25,1)	0.59 (0.53, 0.66)

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

Etude AMPLIFY-EXT

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2 482 patients au total ont été randomisés afin d'être traités soit par apixaban 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, ou apixaban 5 mg par voie orale deux fois par jour, ou pour recevoir un placebo durant 12 mois après avoir achevé un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois. Parmi ceux-ci, 836 patients (33,7 %) avaient participé à l'étude AMPLIFY avant l'inclusion dans l'étude AMPLIFY-EXT. L'âge moyen était de 56,7 ans, et 91,7% des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués.

Dans l'étude, les deux posologies d'apixaban étaient statistiquement supérieures au placebo en ce qui concerne le critère principal, à savoir un ETEV symptomatique récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou un décès toutes causes (voir Tableau 10).

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

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (CI 95 %)	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2,5 mg vs placebo**	**Apix 5,0 mg vs placebo**
	n (%)				
ETEV récidivant ou décès toutes causes	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15–0,40)[¥]	0,19 (0,11–0,33)[¥]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Décès toutes causes	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETEV récidivant ou décès liée à un ETEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11–0,33)	0,20 (0,11–0,34)
ETEV récidivant ou décès d'origine CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10–0,32)	0,19 (0,11–0,33)
TVP non fatale[†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05–0,26)	0,15 (0,07–0,32)
EP non fatale[†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22–1,21)	0,27 (0,09–0,80)
Décès liés à un ETEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06–1,37)	0,45 (0,12–1,71)

[¥] Valeur de P < 0,0001
* Pour les patients présentant plus d'un événement contribuant au critére composite, seul le premier événement a été rapporté (par ex. si un sujet avait subi une TVP puis une EP, seule la TVP était rapportée)
† Les sujets individuels pouvaient avoir subi plus d'un événement et être représentés dans les deux classifications

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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 événements 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 ~20% CV (Coefficient de Variation) et ~30 CV.

Après administration orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés et mis en suspension dans 30 ml d'eau, l'exposition était comparable à l'exposition après l'administration orale de 2 comprimés de 5 mg entiers. Après administration orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés de 5 mg écrasés avec 30 g de compote de pomme, la C_{max} et l'ASC étaient plus basses de 21% et 16%, respectivement par rapport à l'administration de 2 comprimés entiers de 5 mg. La réduction de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement significative.

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

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

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87% chez l'homme. Le volume de distribution (Vd) 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 excrétions 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. La substance active principale 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).

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration d'apixaban. Il a été observé un lien entre l'augmentation de l'exposition à apixaban et la diminution de la fonction rénale, évaluée par la mesure de la clairance de la créatinine. Chez les individus atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les concentrations plasmatiques d'apixaban (ASC) ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44%, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet évident sur la relation entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'activité anti-FXa.

Chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal, l'ASC d'apixaban était augmentée de 36% par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale lorsqu'une dose unique de 5 mg d'apixaban était administrée immédiatement après l'hémodialyse. L'hémodialyse commencée deux heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban diminuait de 14% l'ASC d'apixaban chez ces patients, ce qui correspond à une clairance de l'apixaban par la dialyse de 18 mL/min. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

Insuffisance hépatique

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

Sexe

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

Poids corporel

Comparé à l'exposition à 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 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 et de toxicité chez les jeunes animaux n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

Dans le lait des rats, un rapport élevé entre le lait et la 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 (E460)
Croscarmellose sodique
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage :

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer rouge (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. Boîtes de 14, 20, 28, 56, 60, 168 et 200 comprimés pelliculés.
Plaquettes thermoformées Alu-PVC/PVdC prédécoupées pour délivrance à l'unité. Boîtes de 100x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

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

Date de première autorisation : 18 Mai 2011
Date du dernier renouvellement : lundi 11 janvier 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

La notice du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la Directive 2001/83/CE et ses actualisations publiée sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises de pharmacovigilance telles que décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :
• A la demande de l'Agence Européenne des Médicaments ;
• Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entrainer un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation des risques**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les médecins pouvant prescrire de l'apixaban reçoivent le matériel éducatif suivant :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le Guide de prescription
- Les Cartes de Surveillance du Patient

Eléments clés du Guide de prescription

- Description des populations potentiellement à haut risque de saignement
- Doses recommandées et instructions sur les posologies des différentes indications
- Recommandations pour les adaptations posologiques dans les populations à risque, notamment les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques
- Recommandations concernant les relais de traitement à partir de ou par Eliquis
- Recommandations concernant les interventions chirurgicales ou gestes invasifs et les interruptions temporaires de traitement
- Prise en charge des surdosages et des hémorragies
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Que tous les patients reçoivent une Carte de Surveillance du Patient et soient conseillés au sujet de :
    - Signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé.
    - De l'importance de l'observance au traitement
    - De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient
    - De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Eliquis avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Eléments clés de a Carte de Surveillance du Patient

- Signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé.
- De l'importance de l'observance au traitement
- De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient
- De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Eliquis avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR 2,5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimés pelliculés

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Eliquis 2,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE 2,5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eliquis 2,5 mg comprimés
apixaban

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE 2,5 mg (Symbole)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eliquis 2,5 mg comprimés
apixaban

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

symbole du soleil
symbole de la lune

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eliquis 5 mg comprimés pelliculés
apixaban

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

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'apixaban

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimé pelliculé
168 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Eliquis 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eliquis 5 mg comprimés
apixaban

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

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Eliquis (apixaban)

Carte de surveillance du patient

Portez cette carte sur vous en permanence

Présentez cette carte à votre pharmacien, votre dentiste et tout autre professionnel de santé qui vous traite.

Je suis sous traitement anticoagulant avec Eliquis (apixaban) pour prévenir la formation de caillots sanguins.

Veuillez compléter cette section ou demander à votre médecin de le faire
Nom :
Date de naissance :
Indication :
Dose : mg deux fois par jour
Nom du médecin :
N° de téléphone du médecin :

Information destinée aux patients
- Prendre Eliquis à heures fixes, comme indiqué par votre médecin. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez et continuez de prendre votre traitement selon le schéma habituel.
- N'arrêtez pas le traitement par Eliquis sans en avoir parlé à votre médecin car vous risquez de faire un accident vasculaire cérébral ou de subir d'autres complications.
- Eliquis aide à fluidifier votre sang. Cependant, cela peut augmenter votre risque de saignement.
- Les signes et les symptômes de saignement incluent des ecchymoses ou des saignements sous la peau, des selles noires, du sang dans les urines, des saignements du nez, des sensations vertigineuses, de la fatigue, pâleur ou faiblesse, maux de têtes intenses et soudains, crachat de sang ou vomissement de sang.
- Si le saignement ne s'arrête pas de lui même, **demandez immédiatement un avis médical**.
- En cas de chirurgie ou d'une quelconque procédure invasive, informez votre médecin que vous prenez Eliquis.

{MMM AAAA}

Information destinée aux professionnels de santé
- Eliquis (apixaban) est un anticoagulant oral agissant par inhibition directe et sélective du facteur Xa.
- Eliquis peut augmenter le risque de saignement. En cas d'évènements hémorragiques majeurs, il doit être arrêté immédiatement.
- Le traitement par Eliquis ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition. Un test quantitatif calibré anti-Facteur Xa peut être utile dans des situations exceptionnelles, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (les résultats des paramètres de la coagulation, temps de prothrombine (TP), rapport normalisé international (INR) et temps de céphaline activé (TCA) ne sont pas recommandés) - voir le RCP
- Un agent permettant d'inverser l'activité de l'anti-Facteur Xa d'apixaban est disponible.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés
apixaban

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations

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.

Eliquis est utilisé chez l'adulte :
- pour prévenir la formation de caillots sanguins (thrombose veineuse profonde [TVP]) après la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou. 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 entrainant un essoufflement, avec ou sans douleur dans la poitrine. Cette affection, l'embolie pulmonaire, peut menacer votre vie et demande un examen médical immédiat.

- pour prévenir la formation d'un caillot sanguin dans le cœur chez les patients présentant des battements cardiaques irréguliers (fibrillation atriale) et au moins un facteur de risque supplémentaire. Les caillots sanguins peuvent se détacher, transiter jusqu'au cerveau et provoquer un accident vasculaire cérébral, ou vers d'autres organes et altérer l'irrigation sanguine vers cet organe (une pathologie dénommée embolie systémique). L'accident vasculaire cérébral peut engager le pronostic vital et nécessite des soins médicaux immédiats.

- pour traiter la formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et pour prévenir la récidive de la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eliquis

Ne prenez jamais Eliquis :
- si **vous êtes allergique** à apixaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes sujet à des **saignements excessifs ;**
- si vous présentez une **pathologie d'un organe** susceptible d'aggraver le risque de saignement grave (telle que **ulcère évolutif ou récent** de l'estomac ou de l'intestin, **saignement récent dans le cerveau**) ;
- si vous présentez une **maladie du foie** augmentant les risques de saignement (coagulopathie hépatique) ;
- si vous **prenez des médicaments empêchant la coagulation sanguine** (par exemple, warfarine ou autre anti-vitamine K, rivaroxaban, dabigatran ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant, si un accès veineux ou artériel a été mis en place et que vous recevez de l'héparine dans la tubulure pour qu'elle ne s'obture pas, ou si le tube est inséré dans votre vaisseau sanguin (ablation par cathéter) pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (arythmie).

Avertissements et précautions
Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament si vous êtes dans l'une des situations suivantes :
- **risque accru de saignement**, par exemple :
  - **troubles hémorragiques**, notamment les affections résultant de la réduction de l'activité des plaquettes ;
  - **pression artérielle très élevée,** non contrôlée par un traitement médical ;
  - si vous êtes âgé de plus de 75 ans ;
  - si vous pesez 60 kg ou moins ;
- **affection rénale sévère ou si vous êtes sous dialyse ;**
- **problèmes au foie ou des antécédents de problèmes au foie ;**
  - Ce médicament sera utilisé avec précaution chez les patients présentant les signes d'une fonction hépatique altérée.
- **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 ce médicament 5 heures ou plus après le retrait du cathéter ;
- si vous êtes porteur d'une **prothèse valvulaire cardiaque ;**
- si votre médecin juge votre tension artérielle instable ou si un autre traitement ou une procédure chirurgicale visant à retirer le caillot sanguin de vos poumons est programmé.

Faites attention avec Eliquis
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Si vous avez besoin d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure susceptible d'entraîner un saignement, votre médecin pourra vous demander d'interrompre temporairement la prise de ce médicament pendant une brève période. Si vous ne savez pas si une procédure est susceptible d'entraîner un saignement, demandez conseil à votre médecin.

Enfants et adolescents
Ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Eliquis
Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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 le risque de saignement indésirable :

- certains **médicaments contre les infections fongiques** (par exemple, kétoconazole, etc.) ;
- certains **médicaments antiviraux contre le VIH/SIDA** (par exemple, ritonavir) ;
- d'autres **médicaments utilisés pour réduire la formation de caillots sanguins** (par exemple, énoxaparine, etc.) ;
- des **médicaments anti-inflammatoires** ou des **anti-douleurs** (par exemple, acide acétylsalicylique ou naproxène). En particulier si vous avez plus de 75 ans et que vous prenez de l' acide acétylsalicylique, vous pouvez avoir un risque plus élevé de saignement ;
- des **médicaments pour l'hypertension ou les problèmes cardiaques** (par exemple, diltiazem) ;
- des **médicaments antidépresseurs** appelés **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** ou **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.**

Les médicaments suivants peuvent réduire la capacité d'Eliquis à aider à prévenir la formation de caillots sanguins :

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

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce 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 ce médicament. **Contactez votre médecin immédiatement** si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

On ne sait pas si Eliquis passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant l'allaitement. Ils vous conseilleront d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter / de ne pas commencer à prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Eliquis n'a pas montré qu'il pouvait altérer votre aptitude à conduire ou utiliser des machines.

Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium
Si votre médecin vous a indiqué que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Eliquis

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Posologie
Avalez le comprimé avec un verre d'eau. Eliquis peut être pris pendant ou en dehors des repas. Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin d'obtenir le maximum de bénéfices de votre traitement.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé en entier, discutez avec votre médecin des autres façons de prendre Eliquis. Le comprimé peut être écrasé et mélangé avec de l'eau, ou du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou de la compote de pomme, immédiatement avant de le prendre.

Instructions pour l'écrasement :

- Écraser les comprimés avec un pilon et un mortier.
- Transférer soigneusement toute la poudre dans un récipient approprié puis mélanger la poudre avec 30 ml (2 cuillères à soupe) par exemple d'eau ou d'un des autres liquides mentionnés ci-dessus pour faire un mélange.
- Avalez le mélange.
- Rincer le mortier et le pilon que vous avez utilisé pour écraser le comprimé et le récipient, avec un peu d'eau ou l'un des autres liquides (par exemple 30 ml), et avaler le liquide de rinçage.

Si nécessaire, votre médecin peut également vous donner le comprimé d'Eliquis écrasé mélangé dans 60 ml d'eau ou du glucose à 5 %, par le biais d'une sonde nasogastrique.

Veillez à toujours prendre Eliquis conformément à la prescription de votre médecin, à savoir dans les situations suivantes :

Pour la prévention de la formation de caillots sanguins après la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou.
La posologie recommandée est d'un comprimé d'Eliquis 2,5 mg deux fois par jour. Par exemple, un le matin et un le soir.
Vous devez prendre le premier comprimé 12 à 24 heures après votre opération.

Si vous avez bénéficié d'une intervention majeure sur la **hanche**, vous prendrez généralement les comprimés pendant 32 à 38 jours.
Si vous avez bénéficié d'une intervention majeure sur le **genou**, vous prendrez généralement les comprimés pendant 10 à 14 jours.

Pour la prévention de la formation de caillots sanguins dans le cœur chez les patients présentant des battements cardiaques irréguliers et au moins un facteur de risque supplémentaire.
La posologie recommandée est d'un comprimé d'Eliquis **5 mg** deux fois par jour.

La posologie recommandée est d'un comprimé d'Eliquis **2,5 mg** deux fois par jour dans les cas suivants :

- vous présentez une **altération significative de la fonction rénale ;**
- **vous répondez à au moins deux des critères suivants :**
  - vos analyses sanguines suggèrent une fonction rénale altérée (valeur de la créatinine sérique de 1,5 mg/dL [133 micromoles/L] ou plus) ;
  - vous êtes âgé d'au moins 80 ans ;
  - votre poids est inférieur ou égal à 60 kg.

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir.
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre ce traitement.

Pour traiter la formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos poumons.
La dose recommandée est de **deux comprimés** d'Eliquis **5 mg** deux fois par jour durant les 7 premiers jours, par exemple, deux le matin et deux le soir.
Au-delà de 7 jours, la dose recommandée est d'**un comprimé** d'Eliquis **5 mg** deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir.

Pour prévenir la récidive de la formation de caillots sanguins à l'issue de 6 mois de traitement
La dose recommandée est d'un comprimé d'Eliquis **2,5 mg** deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir.

Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre ce traitement.

Votre médecin pourra changer votre traitement anticoagulant de la façon suivante :

- *Relais d'Eliquis par des médicaments anticoagulants*

Arrêtez la prise d'Eliquis. Commencez le traitement par les médicaments anticoagulants (par exemple, héparine) au moment où vous deviez prendre le comprimé suivant.

- *Relais de médicaments anticoagulants par Eliquis*

Arrêtez la prise des médicaments anticoagulants (par exemple héparine). Commencez le traitement par Eliquis au moment où vous deviez prendre la dose suivante du médicament anticoagulant, puis continuez selon le schéma normal.

- *Relais d'un traitement anticoagulant contenant un anti-vitamine K (par exemple, warfarine) par Eliquis*

Arrêtez de prendre le médicament contenant un anti-vitamine K. Votre médecin devra effectuer certaines analyses sanguines et vous indiquera quand commencer Eliquis.

- *Relais d'un traitement anticoagulant contenant un anti-vitamine K (par exemple, warfarine)*

Si votre médecin vous indique que vous devez commencer à prendre un médicament contenant un anti-vitamine K, continuer à prendre Eliquis pendant au moins deux jours après votre première dose du médicament contenant un anti-vitamine K. Votre médecin devra effectuer certaines analyses sanguines et vous indiquera quand arrêter Eliquis.

Patients bénéficiant d'une cardioversion

Si votre rythme cardiaque anormal doit être rétabli à la normale par une procédure appelée cardioversion, prenez ce médicament aux heures indiquées par votre médecin pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins du cerveau et des autres vaisseaux sanguins de votre corps.

Si vous avez pris plus de Eliquis que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin immédiatement si vous avez pris plus que la dose prescrite de ce médicament. 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, des transfusions sanguines, ou d'autres traitements qui peuvent inverser l'activité de l'anti-Facteur Xa peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Eliquis

- Prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez et :
  - prenez la dose suivante 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de prendre Eliquis

N'arrêtez pas de prendre ce médicament 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Eliquis peut être administré pour trois types de pathologies différentes. Les effets indésirables connus et leurs fréquences dans chacune de ces pathologies peuvent varier et sont présentés séparément. Pour ces pathologies, l'effet indésirable général le plus fréquent de ce médicament est la survenue de saignements, qui peuvent potentiellement engager le pronostic vital et nécessiter des soins médicaux immédiats.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Eliquis dans la prévention de la formation de caillots sanguins après la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)
- Anémie qui peut être à l'origine de fatigue et pâleur ;
- Saignements, notamment :
  - hématome et gonflement ;
- Nausées (envie de vomir).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)
- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (ce qui peut affecter la coagulation) ;
- Saignements :
  - 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) ou du site d'injection ;
  - dans votre estomac, dans vos intestins ou présence de sang rouge/clair dans les selles ;
  - dans les urines ;
  - de votre nez ;
  - de votre vagin ;
- Faible pression artérielle pouvant entraîner une sensation d'évanouissement ou une accélération du rythme cardiaque ;
- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :
  - 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 ;
- Démangeaisons.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant provoquer un 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 toussez ;
  - de votre rectum ;
- Chute de cheveux.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des seules données disponibles)
- Saignement :
  - dans votre cerveau ou votre colonne vertébrale ;
  - dans vos poumons ou votre gorge ;
  - dans votre bouche ;
  - dans votre abdomen ou dans l'espace à l'arrière de votre cavité abdominale ;
  - à partir d'une hémorroïde ;
  - analyses biologiques révélant du sang dans les selles ou dans les urines ;

- Éruption cutanée pouvant former des cloques et ressemblant à de petites cibles (tâches sombres centrales entourées d'une zone plus pâle, avec un anneau sombre autour du bord) *(érythème polymorphe)*.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Eliquis pour la prévention de la formation de caillots sanguins dans le cœur chez les patients présentant des battements cardiaques irréguliers et au moins un facteur de risque supplémentaire.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)
- Saignements, notamment :
  - dans vos yeux ;
  - dans votre estomac ou votre intestin ;
  - de votre rectum ;
  - dans les urines ;
  - de votre nez ;
  - de vos gencives ;
  - hématome et gonflement ;
- Anémie qui peut être à l'origine de fatigue ou de pâleur ;
- Faible pression artérielle pouvant entraîner une sensation d'évanouissement ou une accélération du rythme cardiaque ;
- Nausées (envie de vomir) ;
- Analyse biologiques sanguines pouvant montrer :
  - une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)
- Saignements :
  - dans votre cerveau ou votre colonne vertébrale ;
  - de votre bouche ou présence de sang dans vos crachats quand vous toussez ;
  - dans votre abdomen ou de votre vagin ;
  - sang rouge/clair dans les selles ;
  - saignement survenant après votre opération notamment hématome et gonflement, sang ou liquide s'écoulant de la plaie/de l'incision chirurgicale (sécrétion de la plaie) ou du site d'injection ;
  - à partir d'une hémorroïde ;
  - analyses biologiques révélant du sang dans les selles ou dans les urines ;
- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (ce qui peut affecter la coagulation) ;
- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :
  - 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 ;
- Éruption cutanée ;
- Démangeaisons ;
- Chute de cheveux ;
- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant provoquer un 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.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
- Saignements :
  - dans vos poumons ou votre gorge ;
  - dans l'espace situé derrière votre cavité abdominale ;
  - dans un muscle.

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10 000)
- Éruption cutanée pouvant former des cloques et ressemblant à de petites cibles (tâches sombres centrales entourées d'une zone plus pâle, avec un anneau sombre autour du bord) *(érythème polymorphe)*.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Eliquis pour le traitement et la prévention de la récidive de formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes ou dans les vaisseaux sanguins de vos poumons.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)
- Saignements, notamment :
  - de votre nez ;
  - de vos gencives ;
  - dans les urines ;
  - hématome et gonflement ;
  - dans votre estomac, votre intestin ou de votre rectum ;
  - dans votre bouche ;
  - de votre vagin ;
- Anémie qui peut être à l'origine de fatigue ou de pâleur ;
- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (ce qui peut affecter la coagulation) ;
- Nausées (envie de vomir) ;
- Éruption cutanée ;
- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :
  - une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT) ou alanine aminotransférase (ALT).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)
- Faible pression artérielle pouvant entraîner une sensation d'évanouissement ou une accélération du rythme cardiaque
- Saignements :
  - dans vos yeux ;
  - de votre bouche ou présence de sang dans vos crachats quand vous toussez ;
  - sang rouge/clair dans les selles ;
  - analyses biologiques révélant du sang dans les selles ou dans les urines ;
  - saignement survenant après votre opération notamment hématome et gonflement, sang ou liquide s'écoulant de la plaie/de l'incision chirurgicale (sécrétion de la plaie) ou du site d'injection ;
  - à partir d'une hémorroïde ;
  - dans un muscle ;
- Démangeaisons;
- Chute de cheveux ;
- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant provoquer un 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.
- Analyses sanguines pouvant montrer :
  - 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 (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
Saignements :
  - dans votre cerveau ou votre colonne vertébrale ;
  - dans vos poumons.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des seules données disponibles)

- Saignement :
  - dans votre abdomen ou dans l'espace à l'arrière de votre cavité abdominale.
- Éruption cutanée pouvant former des cloques et ressemblant à de petites cibles (tâches sombres centrales entourées d'une zone plus pâle, avec un anneau sombre autour du bord) *(érythème polymorphe)*.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eliquis

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce 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** (voir rubrique 2 "Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium"), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique (voir rubrique 2 "Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium"), laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium (E470b) ;
  - Pelliculage: **lactose monohydraté** (voir rubrique 2 "Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium"), 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 (diamètre de 5,95 mm) 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, 60, 168 et 200 comprimés pelliculés.
- Des plaquettes thermoformées unidoses par boîtes de 60 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Carte de Surveillance du Patient : gestion de l'information
Dans l'emballage extérieur d'Eliquis, vous trouverez avec la notice une Carte de Surveillance du Patient ou votre médecin vous aura donné une carte similaire.
Cette Carte de Surveillance du Patient contient des informations qui vous seront utiles et avertiront les autres médecins que vous prenez Eliquis. **Gardez cette Carte sur vous en permanence.**

1. Prenez la carte.
2. Conservez uniquement la partie rédigée dans votre langue (les bords sont perforés pour vous faciliter la tâche).
3. Complétez les rubriques suivantes, ou demandez à votre médecin de le faire :
   - Nom :
   - Date de naissance :
   - Indication :
   - Dose : mg deux fois par jour
   - Nom du médecin :
   - N° de téléphone du médecin :
4. Pliez la Carte et gardez-la sur vous en permanence

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricants
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

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

Notice : information de l'utilisateur

Eliquis 5 mg comprimés pelliculés
apixaban

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations

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.

Eliquis est utilisé chez l'adulte :
- pour prévenir la formation d'un caillot sanguin dans le cœur chez les patients présentant des battements cardiaques irréguliers (fibrillation atriale) et au moins un facteur de risque supplémentaire. Les caillots sanguins peuvent se détacher, transiter jusqu'au cerveau et provoquer un accident vasculaire cérébral, ou vers d'autres organes et altérer l'irrigation sanguine vers cet organe (une pathologie dénommée embolie systémique). L'accident vasculaire cérébral peut engager le pronostic vital et nécessite des soins médicaux immédiats.
- pour traiter la formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) et dans les vaisseaux sanguins de vos poumons (embolie pulmonaire), et pour prévenir la récidive de la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos jambes et/ou de vos poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Eliquis

Ne prenez jamais Eliquis :
- si **vous êtes allergique** à apixaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes sujet à des **saignements excessifs** ;
- si vous présentez une **pathologie d'un organe** susceptible d'aggraver le risque de saignement grave (telle que **ulcère évolutif ou récent** de l'estomac ou de l'intestin, **saignement récent dans le cerveau**) ;
- si vous présentez une **maladie du foie** augmentant les risques de saignement (coagulopathie hépatique) ;

- si vous **prenez des médicaments empêchant la coagulation sanguine** (par exemple, warfarine ou autres anti-vitamine K, rivaroxaban, dabigatran ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant, si un accès veineux ou artériel a été mis en place et que vous recevez de l'héparine dans la tubulure pour qu'elle ne s'obture pas, ou si le tube est inséré dans votre vaisseau sanguin (ablation par cathéter) pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (arythmie).

Avertissements et précautions
Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament si vous êtes dans l'une des situations suivantes :
- **risque accru de saignement**, par exemple :
  - **troubles hémorragiques**, notamment les affections résultant de la réduction de l'activité des plaquettes ;
  - **pression artérielle très élevée,** non contrôlée par un traitement médical ;
  - si vous êtes âgé de plus de 75 ans ;
  - si vous pesez 60 kg ou moins ;
- **affection rénale sévère ou si vous êtes sous dialyse ;**
- **problèmes au foie ou des antécédents de problèmes au foie ;**
  - Ce médicament sera utilisé avec précaution chez les patients présentant les signes d'une fonction hépatique altérée.
- si vous êtes porteur d'une **valve cardiaque artificielle ;**
- si votre médecin juge votre tension artérielle instable ou si un autre traitement ou une procédure chirurgicale visant à retirer le caillot sanguin de vos poumons est programmé.

Faites attention avec Eliquis
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Si vous avez besoin d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure susceptible d'entraîner un saignement, votre médecin pourra vous demander d'interrompre temporairement la prise de ce médicament pendant une brève période. Si vous ne savez pas si une procédure est susceptible d'entraîner un saignement, demandez conseil à votre médecin.

Enfants et adolescents
Ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Eliquis
Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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 le risque de saignement indésirable :
- certains **médicaments contre les infections fongiques** (par exemple, kétoconazole, etc.) ;
- certains **médicaments antiviraux contre le VIH/SIDA** (par exemple, ritonavir) ;
- d'autres **médicaments utilisés pour réduire la formation de caillots sanguins** (par exemple, énoxaparine, etc.) ;
- des **médicaments anti-inflammatoires** ou des **anti-douleurs** (par exemple, acide acétylsalicylique ou naproxène). En particulier si vous avez plus de 75 ans et que vous prenez de l'acide acétylsalicylique, vous pouvez avoir un risque plus élevé de saignement ;
- des **médicaments pour l'hypertension ou les problèmes cardiaques** (par exemple, diltiazem) ;

- des **médicaments antidépresseurs** appelés **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** ou **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.**

Les médicaments suivants peuvent réduire la capacité d'Eliquis à aider à prévenir la formation de caillots sanguins :
- **médicaments pour prévenir l'épilepsie ou les crises épileptiques** (par exemple, phénytoïne, etc.) ;
- **millepertuis** (préparation à base de plantes utilisée pour la dépression) ;
- **médicaments pour traiter la tuberculose** ou **d'autres infections** (par exemple, rifampicine).

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce 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 ce médicament. **Contactez votre médecin immédiatement** si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

On ne sait pas si Eliquis passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère 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 ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Eliquis n'a pas montré qu'il pouvait altérer votre aptitude à conduire ou utiliser des machines.

Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium
Si votre médecin vous a indiqué que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Eliquis

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Posologie
Avalez le comprimé avec un verre d'eau. Eliquis peut être pris pendant ou en dehors des repas. Essayez de prendre les comprimés à heure fixe chaque jour afin d'obtenir le maximum de bénéfices de votre traitement.

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé en entier, discutez avec votre médecin des autres façons de prendre Eliquis. Le comprimé peut être écrasé et mélangé avec de l'eau, ou du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou de la compote de pomme, immédiatement avant de le prendre.

Instructions pour l'écrasement :
- Écraser les comprimés avec un pilon et un mortier.
- Transférer soigneusement toute la poudre dans un récipient approprié puis mélanger la poudre avec 30 ml (2 cuillères à soupe) par exemple d'eau ou d'un des autres liquides mentionnés ci-dessus pour faire un mélange.
- Avalez le mélange.

- Rincer le mortier et le pilon que vous avez utilisé pour écraser le comprimé et le récipient, avec un peu d'eau ou l'un des autres liquides (par exemple 30 ml), et avaler le liquide de rinçage.

Si nécessaire, votre médecin peut également vous donner le comprimé d'Eliquis écrasé mélangé dans 60 ml d'eau ou du glucose à 5 %, par le biais d'une sonde nasogastrique.

Veillez à toujours prendre Eliquis conformément à la prescription de votre médecin, à savoir dans les situations suivantes :

Pour la prévention de la formation de caillots sanguins dans le cœur chez les patients présentant des battements cardiaques irréguliers et au moins un facteur de risque supplémentaire.
La posologie recommandée est d'un comprimé d'Eliquis **5 mg** deux fois par jour.

La posologie recommandée est d'un comprimé d'Eliquis **2,5 mg** deux fois par jour dans les cas suivants :

- vous présentez une **altération significative de la fonction rénale ;**
- **vous répondez à au moins deux des critères suivants :**
  - vos analyses sanguines suggèrent une fonction rénale altérée (valeur de la créatinine sérique de 1,5 mg/dL [133 micromoles/L] ou plus) ;
  - vous êtes âgé d'au moins 80 ans ;
  - votre poids est inférieur ou égal à 60 kg.

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir.
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre ce traitement.

Pour traiter la formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de vos poumons.
La dose recommandée est de **deux comprimés** d'Eliquis **5 mg** deux fois par jour durant les 7 premiers jours, par exemple, deux le matin et deux le soir.
Au-delà de 7 jours, la dose recommandée est d'**un comprimé** d'Eliquis **5 mg** deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir.

Pour prévenir la récidive de la formation de caillots sanguins à l'issue de 6 mois de traitement
La dose recommandée est d'un comprimé d'Eliquis **2,5 mg** deux fois par jour, par exemple, un le matin et un le soir.
Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez poursuivre ce traitement.

Votre médecin pourra changer votre traitement anticoagulant de la façon suivante :

- *Relais d'Eliquis par des médicaments anticoagulants*

Arrêtez la prise d'Eliquis. Commencez le traitement par les médicaments anticoagulants (par exemple, héparine) au moment où vous deviez prendre le comprimé suivant.

- *Relais de médicaments anticoagulants par Eliquis*

Arrêtez la prise des médicaments anticoagulants (par exemple héparine). Commencez le traitement par Eliquis au moment où vous deviez prendre la dose suivante du médicament anticoagulant, puis continuez selon le schéma normal.

- *Relais d'un traitement anticoagulant contenant un anti-vitamine K (par exemple, warfarine) par Eliquis*

Arrêtez de prendre le médicament contenant un anti-vitamine K. Votre médecin devra effectuer certaines analyses sanguines et vous indiquera quand commencer Eliquis.

- *Relais d'un traitement anticoagulant contenant un anti-vitamine K (par exemple, warfarine)*

Si votre médecin vous indique que vous devez commencer à prendre un médicament contenant un anti-vitamine K, continuer à prendre Eliquis pendant au moins deux jours après votre première dose du

médicament contenant un anti-vitamine K. Votre médecin devra effectuer certaines analyses sanguines et vous indiquera quand arrêter Eliquis.

Patients bénéficiant d'une cardioversion
Si votre rythme cardiaque anormal doit être rétabli à la normale par une procédure appelée cardioversion, prenez ce médicament aux heures indiquées par votre médecin pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins du cerveau et des autres vaisseaux sanguins de votre corps.

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, des transfusions sanguines, ou d'autre traitements qui peuvent inverser l'activité de l'anti-Facteur Xa peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Eliquis
- Prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez et :
  - prenez la dose suivante 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de prendre Eliquis
N'arrêtez pas de prendre ce médicament 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. L'effet indésirable général le plus fréquent de ce médicament est la survenue de saignements, qui peuvent potentiellement engager le pronostic vital et nécessiter des soins médicaux immédiats.

<u>Les effets indésirables suivants ont été observés avec Eliquis pour la prévention de la formation de caillots sanguins dans le cœur chez les patients présentant des battements cardiaques irréguliers et au moins un facteur de risque supplémentaire.</u>

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)
- Saignements, notamment :
  - dans vos yeux ;
  - dans votre estomac ou votre intestin ;
  - de votre rectum ;
  - dans les urines ;
  - de votre nez ;
  - de vos gencives ;
  - hématome et gonflement ;
- Anémie qui peut être à l'origine de fatigue ou de pâleur ;
- Faible pression artérielle pouvant entraîner une sensation d'évanouissement ou une accélération du rythme cardiaque ;
- Nausées (envie de vomir) ;

- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :
    - une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)
- Saignements :
    - dans votre cerveau ou votre colonne vertébrale ;
    - de votre bouche ou présence de sang dans vos crachats quand vous toussez ;
    - dans votre abdomen ou de votre vagin ;
    - sang rouge/clair dans les selles ;
    - saignement survenant après votre opération notamment hématome et gonflement, sang ou liquide s'écoulant de la plaie/de l'incision chirurgicale (sécrétion de la plaie) ou du site d'injection ;
    - à partir d'une hémorroïde ;
    - analyses biologiques révélant du sang dans les selles ou dans les urines ;
- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (ce qui peut affecter la coagulation) ;
- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :
    - 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.
- Éruption cutanée ;
- Démangeaisons ;
- Chute de cheveux ;
- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant provoquer un 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.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
- Saignements :
    - dans vos poumons ou votre gorge ;
    - dans l'espace situé derrière votre cavité abdominale ;
    - dans un muscle.

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10 000)
- Éruption cutanée pouvant former des cloques et ressemblant à de petites cibles (tâches sombres centrales entourées d'une zone plus pâle, avec un anneau sombre autour du bord) *(érythème polymorphe)*.

<u>Les effets indésirables suivants ont été observés avec Eliquis pour le traitement et la prévention de la récidive de formation de caillots sanguins dans les veines de vos jambes ou dans les vaisseaux sanguins de vos poumons.</u>

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)
- Saignements, notamment :
    - de votre nez ;
    - de vos gencives ;
    - sang dans les urines ;
    - hématome et gonflement ;
    - dans votre estomac, votre intestin ou de votre rectum ;
    - dans votre bouche ;
    - de votre vagin ;
- Anémie qui peut être à l'origine de fatigue ou de pâleur ;
- Diminution du nombre de plaquettes dans votre sang (ce qui peut affecter la coagulation) ;
- Nausées (envie de vomir) ;
- Éruption cutanée ;
- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :

une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT) ou alanine aminotransférase (ALT).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)
- Faible pression artérielle pouvant entraîner une sensation d'évanouissement ou une accélération du rythme cardiaque ;
- Saignements :
  - dans vos yeux ;
  - de votre bouche ou présence de sang dans vos crachats quand vous toussez ;
  - sang rouge/clair dans les selles ;
  - analyses biologiques révélant du sang dans les selles ou dans les urines ;
  - saignement survenant après une opération notamment hématome et gonflement, sang ou liquide s'écoulant de la plaie/de l'incision chirurgicale (sécrétion de la plaie) ou du site d'injection ;
  - à partir d'une hémorroïde ;
  - dans un muscle ;
- Démangeaisons ;
- Chute de cheveux ;
- Réactions allergiques (hypersensibilité) pouvant provoquer un 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.
- Analyses biologiques sanguines pouvant montrer :
  - 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 (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
Saignements :
  - dans votre cerveau ou votre colonne vertébrale ;
  - dans vos poumons.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des seules données disponibles)
- Saignements :
  - dans votre abdomen ou dans l'espace à l'arrière de votre cavité abdominale.
- Éruption cutanée pouvant former des cloques et ressemblant à de petites cibles (tâches sombres centrales entourées d'une zone plus pâle, avec un anneau sombre autour du bord) *(érythème polymorphe)*.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eliquis

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eliquis

- La substance active est l'apixaban. Chaque comprimé contient 5 mg d'apixaban.
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé: **lactose** (voir rubrique 2 "Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium"), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique (voir rubrique 2 "Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium"), laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium (E470b) ;
  - Pelliculage: **lactose monohydraté** (voir rubrique 2 "Eliquis contient du lactose (un type de sucre) et du sodium"), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer rouge (E172).

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

Les comprimés pelliculés sont de couleur rose, ovales (9,73 mm x 5,16 mm) et gravés « 894 » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

- Ils sont présentés dans des plaquettes thermoformées par boîtes de 14, 20, 28, 56, 60, 168 et 200 comprimés pelliculés.
- Des plaquettes thermoformées unidoses par boîtes de 100 x 1 comprimé pelliculé sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Carte de Surveillance du Patient : gestion de l'information

Dans l'emballage extérieur d'Eliquis, vous trouverez avec la notice une Carte de Surveillance du Patient ou votre médecin vous aura donné une carte similaire.
Cette Carte de Surveillance du Patient contient des informations qui vous seront utiles et avertiront les autres médecins que vous prenez Eliquis. **Gardez cette Carte sur vous en permanence.**

1. Prenez la carte.
2. Conservez uniquement la partie rédigée dans votre langue (les bords sont perforés pour vous faciliter la tâche).
3. Complétez les rubriques suivantes, ou demandez à votre médecin de le faire :
   - Nom :
   - Date de naissance :
   - Indication :
   - Dose : mg deux fois par jour
   - Nom du médecin :
   - N° de téléphone du médecin :
4. Pliez la Carte et gardez-la sur vous en permanence.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricants

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italie

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

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

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

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR concernant apixaban, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Érythème polymorphe : la revue initiale du signal par l'EMA et le PRAC en février 2020 a identifié quatre cas probablement liés sans facteurs de confusion dont un cas issu de la littérature (Shinya et al) et dans lequel trois cas présentaient un déchallenge positif (résolution partielle des événements à l'arrêt du traitement). Sur la base de cette revue des signaux, une revue cumulative se basant sur toutes les sources a été demandée pour le PSUR actuel.

La revue cumulative fournie par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le PSUR actuel a inclus trois cas pour lesquels une relation causale avec l'apixaban est probable, car les trois cas rapportent un déchallenge positif sous apixaban (résolution partielle des événements à l'arrêt du traitement). Dans ces 3 cas, le diagnostic a été confirmé par un dermatologue ou un examen. L'EP est survenue dans les 4, 8 et 10 jours suivant le début du traitement par apixaban et dans un cas, un test de stimulation lymphocytaire induite par le médicament (DLST) s'est avéré positif pour l'apixaban, soutenant davantage la possible relation.

L'un de ces cas faisait également partie de l'évaluation initiale du signal (c'est-à-dire le cas issu de la publication de Shinya et al).

Par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre à jour l'information du produit avec le nouvel EI «érythème polymorphe». Sur la base d'un cas d'érythème polymorphe chez 11 000 sujets exposés dans les essais cliniques développés dans la FANV, la fréquence très rare doit être utilisée pour cette indication. Aucun cas d'érythème polymorphe n'a été rapporté pour les deux autres indications (tETEV et pETEV) des essais cliniques et la fréquence ne doit donc pas être connue.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'apixaban, le CHMP considère que le rapport bénéfice / risque du médicament contenant de l'apixaban est inchangé sous réserve des modifications proposées dans l'information du produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'Autorisation de mise sur le marché soient modifiés.