

Composition*Principes actifs*

Apixaban.

Excipients

Comprimés filmés de 2,5 mg: 1 comprimé filmé contient 0,8 mg de sodium et 52 mg de lactose

Comprimés filmés de 5 mg: 1 comprimé filmé contient 1,7 mg de sodium et 103 mg de lactose.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité*Comprimé filmé*

Comprimés filmés de 2,5 mg: 1 comprimé filmé contient 2,5 mg d'apixaban. Comprimés filmés de 5

mg: 1 comprimé filmé contient 5 mg d'apixaban.

Indications/Possibilités d'emploi

- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et prévention de la récurrence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez l'adulte.

Posologie/Mode d'emploi*Recommandations posologiques*

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou La dose recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour. La première dose sera prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Patients après opération pour prothèse de la hanche: La durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours.

Patients après opération pour prothèse du genou: La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

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

La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Diminution de la posologie en raison de l'âge, du poids corporel et de la créatinine sérique: La dose recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour chez les patients présentant au moins 2 des critères suivants: âge ≥80 ans, poids corporel ≤60 kg, créatinine sérique ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l).

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë, traitement de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP

Pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë et le traitement de l'embolie pulmonaire (EP), la dose recommandée est de 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg deux fois par jour. Selon les recommandations médicales actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation).

Pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP, la dose recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue d'au moins 6 mois de traitement par Apixan 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1: Schéma d'administration pour le traitement de la TVP et de l'EP et pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP

	Schéma d'administration	Dose maximale par jour
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 récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue d'au moins 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 «Mises en garde et précautions»).

Passage d'anticoagulants administrés par voie parentérale à Apixan ou vice versa

En général, le passage du traitement par un anticoagulant parentéral à Apixan (et vice versa) peut être effectué lors de la prochaine administration.

Passage d'antagonistes de la vitamine K (AVK) à Apixan ou vice versa

Lors du passage d'un traitement par AVK à Apixan, l'administration d'Apixan sera effectuée après l'arrêt de l'AVK et dès qu'une valeur INR («International Normalized Ratio») de <2,0 sera atteinte.

Si Apixan est remplacé par un AVK, le traitement par Apixan sera poursuivi durant 48 heures après la première administration de l'AVK.

*Instructions posologiques particulières Oubli**d'une dose*

En cas d'oubli d'une dose, le patient devrait prendre Apixan immédiatement et poursuivre son traitement avec deux prises par jour comme avant.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Apixan peut être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucune adaptation de la

posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Apixan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

Apixan est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

En raison d'expérience clinique limitée chez les patients ayant une clairance de la créatinine <15 ml/min et l'absence de données chez les patients dialysés, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou:

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir «Pharmacocinétique»).

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV:

Indépendamment de la fonction rénale seule, une réduction de la posologie est nécessaire dans cette indication chez les patients présentant au moins 2 des 3 critères suivants: âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) [voir «Recommandations posologiques - Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)»].

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP ou d'EP:

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir «Pharmacocinétique»).

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, sauf si les critères mentionnés dans la section «Diminution de la posologie en raison de l'âge, du poids corporel et de la créatinine sérique» (FANV) sont présents.

Enfants et adolescents

L'efficacité d'Apixan chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique «Propriétés/Effets – Efficacité clinique – Population pédiatrique». Aucune recommandation sur la posologie ne peut toutefois être donnée.

Sexe

Aucune adaptation de la posologie nécessaire.

Interventions chirurgicales et procédures invasives

Apixan doit être arrêté au moins 48 heures avant des chirurgies ou des procédures invasives programmées comportant un risque hémorragique modéré ou élevé. Apixan doit être arrêté au moins 24 heures avant des chirurgies ou des procédures invasives programmées comportant un risque hémorragique faible. Cela s'applique également aux hémorragies dont la localisation est non critique et aux hémorragies qui sont facilement contrôlées. Chez les patients atteints de FANV qui subissent une ablation par cathéter en cas de fibrillation auriculaire, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par Apixan (voir «Interactions»).

Si de telles interventions ne peuvent pas être retardées, des précautions doivent être prises en tenant compte du risque hémorragique majoré. Le risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, une anticoagulation durant 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement par Apixan et avant une intervention n'est généralement pas nécessaire. Après une opération chirurgicale ou une autre intervention, le traitement par Apixan doit être repris lorsqu'une hémostase adéquate a été atteinte.

Patients soumis à une cardioversion

Un traitement avec Apixan peut être initié ou poursuivi chez les patients atteints de FANV qui ont besoin d'une cardioversion. La procédure suivante est recommandée sur la base de données limitées provenant d'une étude clinique exploratoire.

Chez les patients qui n'ont pas été traités auparavant avec des anticoagulants, Apixan doit être administré avant la cardioversion deux fois par jour à raison de 5 mg (2,5 mg deux fois par jour chez les patients remplissant les conditions pour une réduction de la posologie) pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques), afin de garantir une anticoagulation suffisante (voir «Propriétés/Effets»).

Si une cardioversion est nécessaire avant de pouvoir administrer les 5 doses d'Apixan, une dose initiale de 10 mg est recommandée, suivie de 5 mg deux fois par jour. Si le patient remplit les critères pour une réduction de la posologie, le schéma posologique doit être réduit à une dose initiale de 5 mg, suivie de 2,5 mg deux fois par jour. L'administration de la dose initiale doit avoir lieu au moins 2 heures avant la cardioversion (voir «Propriétés/Effets»).

Avant la cardioversion, il conviendra de confirmer que le patient a pris Apixan suivant la prescription médicale. L'utilisation de l'imagerie médicale (par ex. échographie transœsophagienne [ETO] ou tomodynamométrie [TDM]), afin d'exclure un thrombus auriculaire gauche avant la cardioversion, doit être envisagée selon les recommandations établies.

Lors de la décision relative au début et à la durée du traitement, il convient de tenir compte des recommandations établies concernant le traitement anticoagulant chez les patients soumis à une cardioversion.

Concernant les critères pour une réduction de la posologie, veuillez voir ci-dessus les sections «Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) - Diminution de la posologie en raison de l'âge, du poids corporel et de la créatinine sérique» et «Instructions posologiques particulières - Patients présentant des troubles de la fonction rénale».

Patients atteints de FANV et d'un syndrome coronarien aigu (SCA) et/ou ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP)

Les patients atteints de FANV peuvent être traités par Apixan en association avec des antiagrégants plaquettaires au décours d'un SCA et/ou après une ICP (voir les rubriques «Mises en garde et précautions», «Interactions» et «Propriétés/Effets»).

Mode d'administration

Apixan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés filmés entiers, ceux-ci peuvent être broyés et mis en suspension pour administration immédiate par voie orale. Pour cela, utiliser de l'eau ou une solution de dextrose à 5% (D5W). Une administration par sonde gastrique peut également être utilisée après avoir broyé et délayé les comprimés filmés dans 60 ml d'eau ou 60 ml de D5W (voir «Pharmacocinétique»).

Les comprimés filmés broyés et délayés dans l'eau ou dans du D5W sont stables pendant 4 heures.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Maladies hépatiques associées à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

Mises en garde et précautions

Risque hémorragique

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients sous traitement par Apixan doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes

hémorragiques. Il est recommandé d'utiliser Apixan avec prudence dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté, telles que: troubles congénitaux ou acquis de la coagulation; maladies ulcéreuses évolutives du tractus gastro-intestinal; endocardite bactérienne; thrombopénie; thrombopathie; antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique; hypertension sévère non contrôlée; intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente. En cas de survenue d'hémorragie majeure, le traitement par Apixan sera arrêté et, si nécessaire, des mesures appropriées seront prises (voir «Surdosage»).

Le traitement associant l'apixaban et un antiagrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique. La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS); voir «Interactions».

L'administration concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous le traitement par apixaban de 1,8% par an à 3,4% par an et sous le traitement par la warfarine de 2,7% par an à 4,6% par an.

Une étude clinique a été menée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire ayant développé un SCA et/ou subi une ICP, et pour lesquels était prévu un traitement de 6 mois par un inhibiteur de P2Y12 associé ou non à l'AAS et par un anticoagulant oral (apixaban ou antagoniste de la vitamine K [AVK]). Le risque d'hémorragie majeure selon l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) ou d'hémorragie non majeure cliniquement pertinente (NMCP/Clinically Relevant Non-Major) était significativement plus bas chez les sujets traités par apixaban (24,7% par an) que chez les sujets traités par AVK (35,8% par an). L'administration concomitante d'AAS a accru le risque d'hémorragie majeure selon l'ISTH ou d'hémorragie NMCP de 21,0% par an à 40,5% par an, lorsque l'AAS était administré en adjonction à un traitement anticoagulant (apixaban ou AVK) en association avec un inhibiteur de P2Y12.

L'utilisation concomitante de l'AAS a accru le risque d'hémorragie majeure ou d'hémorragie NMCP chez les sujets traités par apixaban de 16,4% par an à 33,1% par an et chez les sujets traités par AVK de 26,1% par an à 48,4% par an (voir la rubrique «Propriétés/Effets»).

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction

La réalisation d'une anesthésie neuraxiale (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'hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Le risque d'un tel événement peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments qui agissent sur l'hémostase. Les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure doivent être retirés au minimum 5 heures avant la première administration d'Apixan. 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 (p.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 ceux devant être placés sous anticoagulants en vue de la prévention d'une thrombose.

Intervention chirurgicale pour fracture de hanche

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

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles

L'innocuité et l'efficacité d'Apixan n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, atteints ou non de fibrillation auriculaire. Par conséquent, Apixan n'est pas recommandé 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 dulupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti- β 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.

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 (voir «Pharmacocinétique»).

Pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse de la hanche ou du genou, le traitement de la TVP et de l'EP et pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP, apixaban devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, les patients présentant une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose diminuée d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Patients hémodynamiquement instables et présentant une embolie pulmonaire aiguë ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire Apixan n'est pas recommandé pour le traitement initial en tant qu'alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou chez les patients nécessitant éventuellement une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

Information sur les excipients

Apixan contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

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 2x la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6x la valeur moyenne de la C_{max} d'apixaban. Pour la co-administration avec le kétoconazole, aucune adaptation de la posologie d'apixaban n'est nécessaire. Toutefois, apixaban doit être administré avec précaution aux patients recevant simultanément un traitement systémique par des antimycosiques azolés (p.ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) ou par d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex. ritonavir). Ces substances pourraient doubler les concentrations plasmatiques d'apixaban. Si le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp est nécessaire, on recommande la surveillance clinique du patient.

Pour les substances actives qui ne sont pas considérées comme des inhibiteurs puissants aussi bien du CYP3A4 que de la P-gp (p.ex. diltiazem, naproxène, clarithromycine, amiodarone, vérapamil, quinidine), il faut s'attendre à ce qu'elles augmentent dans une moindre mesure la concentration plasmatique de l'apixaban. Aucune adaptation de la posologie d'apixaban n'est nécessaire s'il est administré en concomitance avec des substances actives qui ne sont pas des inhibiteurs puissants aussi bien du CYP3A4 que de la P-gp. Par exemple, l'administration concomitante d'apixaban et de diltiazem (360 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur faible de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,4x la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3x la valeur 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 1,5x et de 1,6x des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} d'apixaban. La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), un inhibiteur de la P-gp et un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 1,6x la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3x la valeur moyenne de la C_{max} d'apixaban.

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante d'apixaban et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution respectivement d'environ 54% et 42% de l'ASC moyenne et de la C_{max} moyenne d'apixaban. La co-administration d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (p.ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) pourrait également entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'apixaban.

Aucune adaptation de la posologie d'apixaban n'est nécessaire lors du traitement concomitant avec de tels médicaments pour la prévention des ETEV après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou ou pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire; cependant, les inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp doivent être administrés avec précaution.

L'administration concomitante d'apixaban avec les inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp pour le traitement de la TVP et de l'EP n'est pas recommandée; la co-administration pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP se fera avec prudence.

Anticoagulants

Après administration concomitante 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.

Un traitement concomitant par d'autres anticoagulants n'est généralement pas recommandé. Certaines situations thérapeutiques spécifiques font exception, par exemple le changement d'anticoagulant, l'administration concomitante d'héparine non fractionnée (HNF) pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux central ou artériel, ou pendant l'ablation par cathéter en cas de fibrillation auriculaire (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

En général, le passage du traitement par un anticoagulant parentéral à apixaban (et *vice versa*) peut être effectué lors de la prochaine administration.

Antiagrégants plaquettaires

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

La co-administration d'apixaban et de clopidogrel (75 mg une fois par jour) ou la co-administration d'apixaban et de clopidogrel/AAS (75 mg/162 mg une fois par jour) ou de prasugrel (60 mg suivis de 10 mg une fois par jour) 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 paramètres de la coagulation (PT, INR et TTPa) sous le traitement par apixaban et par clopidogrel ont été conformes à celles observées avec apixaban seul. En dépit de ces observations, quelques individus pourraient présenter une réponse pharmacodynamique plus prononcée (saignements) lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban.

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire ayant développé un SCA et/ou subi une ICP et qui ont reçu un anticoagulant (apixaban ou AVK) en adjonction à un inhibiteur de P2Y12, la co-administration d'AAS a quasiment doublé l'incidence des hémorragies majeures selon l'ISTH ou des hémorragies NMCP (voir les rubriques «Mises en garde et précautions» et «Propriétés/Effets»).

AINS/Inhibiteurs de P2Y12

La prudence est nécessaire chez les patients sous traitement concomitant par des AINS (y compris l'AAS) ou par des inhibiteurs de P2Y12, car ces médicaments augmentent typiquement le risque de saignement.

Autres substances associées aux hémorragies sévères

Les autres substances associées aux saignements sévères ne sont pas recommandées pour la co-administration avec apixaban, notamment les héparines non-fractionnées et les dérivés des héparines (y compris héparines de bas poids moléculaire [voir également la rubrique «Anticoagulants»]), les oligosaccharides inhibiteurs du facteur Xa (p.ex. fondaparinux), les inhibiteurs directs de la thrombine II (p.ex. désirudine), les agents thrombolytiques, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran, sulfipyrazole, les antagonistes de la vitamine K et d'autres anticoagulants oraux.

Autres traitements concomitants

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration d'apixaban et d'aténolol ou de famotidine. L'administration concomitante de 10 mg d'apixaban et de 100 mg d'aténolol n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur lapharmacocinétique d'apixaban. Après l'administration concomitante de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne d'apixaban ont été diminuées respectivement de 15% et de 18% par rapport à la monothérapie par apixaban. La co-administration de 10 mg d'apixaban et de 40 mg de famotidine n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} d'apixaban.

Valeurs de laboratoire

Les paramètres de coagulation (p.ex. PT, INR, TTPa) sont influencés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action d'apixaban. Les modifications des paramètres de coagulation observées aux doses thérapeutiques attendues sont faibles et très variables. (voir «Propriétés/Effets»).

Enfants et adolescents

Des études portant sur les interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

Effets d'apixaban sur d'autres médicaments

Des études *in vitro* conduites sur apixaban, à des concentrations significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients, n'ont montré aucun effet inhibiteur de l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 ($IC_{50}>45 \mu M$) et un faible effet inhibiteur de l'activité du CYP2C19 ($IC_{50}>20 \mu M$). Apixaban n'a entraîné aucune induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 à des concentrations atteignant jusqu'à 20 μM . En conséquence, il est improbable que apixaban induit une altération de la clairance métabolique de substances métabolisées par ces enzymes. Apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp.

Dans les études conduites chez des volontaires en bonne santé, apixaban n'a pas altéré de manière significative les pharmacocinétiques de digoxine, denaproxène ou d'aténolol (voir ci-dessous).

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 digoxine. Par conséquent, 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} de naproxène.

Aténolol: La co-administration de doses uniques d'apixaban (10 mg) et d'aténolol (100 mg), un bêtabloquant couramment utilisé, n'a pas altéré la pharmacocinétique d'aténolol.

Grossesse/Allaitement

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 négatifs directs ou indirects sur la reproduction. L'utilisation d'apixaban durant la grossesse n'est pas recommandée.

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

En conséquence, il faut décider entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement par apixaban, respectivement la non-prise du médicament.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

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

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents ont été les suivants: anémie, hémorragie oculaire, hémorragie, hématome, épistaxis, nausée, hémorragies gastro-intestinale et rectale, saignement des gencives, hématurie, ménorragie, contusion.

Les effets indésirables sont présentés par classes d'organes selon MedDRA et par catégorie de fréquence définie comme suit: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), occasionnel ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent: anémie.

Occasionnel: thrombocytopénie.

Rare: anémie hémorragique, diathèse hémorragique, hématome spontané.

Affections du système immunitaire

Occasionnel: hypersensibilité (y compris hypersensibilité à la médication, p.ex. éruption cutanée et réaction anaphylactique, p.ex. œdème allergique).

Affections du système nerveux

Occasionnel: hémorragie intra-cérébrale, autres hémorragies intracrâniennes ou intrarachidiennes (y compris hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne et hématome rachidien).

Rare: hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral hémorragique.

Affections oculaires

Fréquent: hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale). *Rare:*

hémorragie rétinienne, hémorragie sclérale, hémorragie vitreuse. **Affections de l'oreille**

et du labyrinthe

Rare: hémorragie de l'oreille.

Affections cardiaques

Rare: hémorragie péricardique.

Affections vasculaires

Fréquent: hémorragie, hématome.

Occasionnel: hypotension.

Rare: hématome intra-abdominal, choc hémorragique. **Affections**

respiratoires, thoraciques et médiastinales *Fréquent:* épistaxis.

Occasionnel: hémoptysie.

Rare: hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée).

Affections gastro-intestinales

Fréquent: nausée, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématémèse et méléna), hémorragie rectale, saignement des gencives.

Occasionnel: hémorragie hémorroïdaire, hématochézie, hémorragie buccale, hémorragie intra-abdominale.

Rare: hémorragie rétropéritonéale, hémorragie rectale, ulcère d'estomac hémorragique, hématome de la paroi abdominale, syndrome de Mallory-Weiss, hémorragie gastrique, hémorragie d'un ulcère peptique, hémorragie de l'intestin grêle.

Affections hépatobiliaires

Occasionnel: élévation des transaminases, de la gamma-glutamyltransférase, des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnel: ecchymose, saignements cutanés.

Rare: pétéchies, purpura, tendance élevée aux hémorragies, cloque de sang, ulcère cutané hémorragique.

Fréquence inconnue: vasculite cutanée.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Rare: hémorragie musculaire. **Affections du**

rein et des voies urinaires *Fréquent:*

hématurie.

Rare: hémorragie des voies urinaires.

Fréquence inconnue: fonction rénale déficiente, insuffisance rénale aiguë, néphropathie liée aux anticoagulants.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent: ménorragie.

Occasionnel: hémorragie vaginale (y compris hémorragie vaginale anormale), hémorragie urogénitale, métrorragie.

Rare: ménométrorragie, hémorragie de l'utérus, hémorragie génitale, hématome du sein, hémospemie, saignement post-ménopausique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: contusion.

Occasionnel: hémorragie au site d'administration, hémorragie traumatique, hémorragie post-intervention, hémorragie au site d'incision, hématome au site d'injection, hématome au site de ponction veineuse, hémorragie au point d'entrée du cathéter, hémorragie de la plaie, hématome traumatique.

Rare: hémorragie au site d'injection, hématome au site de perfusion, hématome périorbital, pseudo-anévrisme vasculaire, hématome sous-cutané, hématome causé par une intervention, hématome survenu après une intervention, hématurie survenue après une intervention, hématome extra-dural, hématome rénal, hémorragie sous-durale.

Investigations

Occasionnel: résultat positif du test de sang occulte, sang dans l'urine.

Rare: sang occulte, résultat positif d'érythrocytes dans l'urine.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Un surdosage d'apixaban pourrait augmenter le risque hémorragique. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'hémorragie examinée. L'initiation d'un traitement approprié, p.ex. une hémostase chirurgicale, la transfusion de plasma frais congelé (FFP = fresh frozen plasma) ou l'administration d'un antidote aux inhibiteurs du facteur Xa, comme l'andexanet alfa, doit être envisagée.

Dans des études cliniques contrôlées, l'administration orale d'apixaban à des volontaires en bonne santé, à des doses jusqu'à 50 mg par jour pendant 3 à 7 jours (25 mg 2x par jour pendant 7 jours ou 50 mg 1x par jour pendant 3 jours) n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement significatifs.

Dans une étude comprenant 18 volontaires sains, l'administration de charbon activé avec du sorbitol 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 aucune influence sur la C_{max} d'apixaban. La demi-vie moyenne d'apixaban a diminué de 13,4 heures (lorsqu'apixaban était administré seul) à respectivement 5,3 heures et 4,9 heures lorsque du charbon activé avec du sorbitol a été administré 2 et 6 heures après apixaban. Par conséquent, l'administration de charbon activé pourrait être utile en cas de surdosage ou d'une administration accidentelle d'apixaban.

Dans les cas où la réversion de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital ou non contrôlées, un antidote aux inhibiteurs du facteur Xa est disponible. L'administration de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) ou de facteur recombinant VIIa peut également être envisagée. Une suppression de l'effet pharmacodynamique d'apixaban a été montrée après administration de CCP contenant 4 facteurs chez des volontaires sains lors du test de génération de thrombine. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'expérience clinique de contrôle des saignements par utilisation de CCP contenant 4 facteurs ou de facteur VIIa recombinant chez les patients recevant Apixan.

Il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace pour le traitement d'un surdosage par apixaban (voir «Pharmacocinétique - Troubles de la fonction rénale»).

Propriétés/Effets

Code ATC B01AF02

Mécanisme d'action

Apixaban est un inhibiteur oral, réversible et direct du site actif du facteur Xa (FXa). L'antithrombine III n'est pas nécessaire pour cette activité antithrombotique. Apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot de sang ainsi que 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.

Pharmacodynamique

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 paramètres de coagulation tels que le temps de prothrombine (PT), l'INR et le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa). Les modifications des paramètres de coagulation observés aux doses thérapeutiques attendues sont faibles et très variables. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques d'apixaban. Dans le test de génération de thrombine, apixaban a réduit le potentiel de thrombine endogène (mesure de la formation de thrombine dans le plasma humain).

L'activité anti-FXa est démontrée par le test chromogénique Rotachrom® héparine (données provenant d'études cliniques). La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban. Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique de l'exposition, un test anti-FXa calibré, quantitatif pourrait être utilisé pour prendre une décision clinique (p.ex. en cas de surdosage ou en cas d'une intervention chirurgicale en urgence).

A l'état d'équilibre, l'activité anti-FXa attendue au pic et à la vallée, avec 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour (après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou), est respectivement de 1,3 UI/ml (5^{ème}/95^{ème} percentiles 0,67-2,4 UI/ml) et de 0,84 UI/ml (5^{ème}/95^{ème} percentiles 0,37-1,8 UI/ml).

Efficacité clinique

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE): opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou

Afin de déterminer la dose, une étude de phase II (010) pour prothèse de genou a été menée en utilisant les posologies suivantes: 2,5 mg, 5 mg et 10 mg d'apixaban (2x par jour), 5 mg, 10 mg et 20 mg d'apixaban (1x par jour) comparées à 30 mg d'énoxaparine (2x par jour) et à warfarine (INR 1,8-3,0). Dans cette étude à 8 bras, chaque groupe a compris environ 150 patients. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était un critère composite de thromboses veineuses profondes (TVP) symptomatiques ou asymptomatiques, d'embolies pulmonaires (EP) ou de la mortalité globale. Le critère d'évaluation primaire de la sécurité comprenait les hémorragies. En ce qui concerne l'efficacité, la réduction d'événements a été plus favorable avec la posologie de 2 prises par jour et le risque d'hémorragie s'est révélé variable en fonction de la dose quotidienne. Par rapport à l'énoxaparine ou à la warfarine, apixaban, à la posologie de 2,5 mg 2x par jour, a démontré des résultats plus favorables concernant l'efficacité et l'innocuité.

Au total, 8464 patients ont été randomisés dans deux études pivots internationales en double aveugle comparant 2,5 mg d'apixaban 2x par jour à 40 mg d'énoxaparine 1x par jour. La première dose d'apixaban a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale tandis que le traitement par énoxaparine a été initié 9 à 15 heures avant l'opération.

L'étude 035 pour prothèse de la hanche (3866 patients évaluable) a comparé 2,5 mg d'apixaban (2x par jour) à 40 mg d'énoxaparine (1x par jour) sur une durée de traitement de 35 jours. L'étude 047 pour prothèse du genou (1973 patients évaluable) a comparé 2,5 mg d'apixaban (2x par jour) à 40 mg d'énoxaparine (1x par jour) sur une durée de traitement de 12 jours.

Etude 035 pour prothèse de la hanche: Apixaban, avec une réduction >50% du critère d'évaluation primaire associant le taux total de TEV et la mortalité globale (1,39% versus 3,86%) et du critère d'évaluation secondaire composite comportant les TVP proximales, les EP et les décès liés à une TEV (0,45% versus 1,14%), montre une supériorité par rapport à l'énoxaparine. Dans les groupes apixaban et énoxaparine, le décès a été observé chez 3 patients versus 1 patient et le décès causé par thromboembolie veineuse chez 1 patient versus 0 patient. La fréquence des hémorragies majeures observées pendant la durée du traitement était similaire dans les deux groupes en ce qui concerne le pourcentage, mais était numériquement plus élevée dans le groupe apixaban par rapport au groupe énoxaparine (0,82% versus 0,68%). Plus de la moitié des hémorragies majeures dans le groupe apixaban a été observée avant le traitement médicamenteux. Le taux d'hémorragies totales était de 11,71% pour apixaban et de 12,56% pour énoxaparine.

Etude 047 pour prothèse du genou: Apixaban a été supérieur en ce qui concerne les critères d'évaluation primaire (15,06% versus 24,37%) et secondaire (1,09% versus 2,17%). Dans le groupe apixaban ont été observés deux cas de décès de toute origine, un décès causé par embolie pulmonaire et 3 cas d'embolie pulmonaire non fatale, par rapport à 0 cas dans le groupe énoxaparine. La fréquence des hémorragies majeures était similaire dans les deux groupes en ce qui concerne le pourcentage, mais était numériquement plus basse dans le groupe apixaban, par rapport au groupe énoxaparine (0,60% versus 0,93%). Plus de la moitié des hémorragies majeures dans le groupe apixaban a été observée avant le traitement médicamenteux. Le taux d'hémorragies totales était de 6,93% pour apixaban et de 8,36% pour énoxaparine.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)

Deux études cliniques internationales (randomisées, en double-aveugle, contrôlées par produit actif, en groupes parallèles) ont été menées chez des patients atteints de fibrillation auriculaire (étude ARISTOTLE: apixaban versus warfarine, n = 18201; étude AVERROES: apixaban versus AAS, n = 5598,

chez des patients non éligibles au traitement par la warfarine).

Etude ARISTOTLE

43% des patients ont été naïfs de traitement par des AVK (définition: aucun traitement préalable par un AVK ou traitement par un AVK pendant ≤30 jours consécutifs). 33,2% des patients ont présenté une cardiopathie coronarienne. Chez les patients randomisés dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique («time in therapeutic range», TTR [INR 2 à 3]) a été de 66%.

Apixaban a été évalué par rapport à la warfarine comme suit: non-infériorité sur le critère composite d'accident vasculaire cérébral/embolie systémique, supériorité sur le critère composite d'accident vasculaire/embolie systémique, supériorité en ce qui concerne les hémorragies majeures et supériorité en ce qui concerne la mortalité de toutes causes. L'analyse du critère principal (définition: temps jusqu'à la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique ou d'une embolie pulmonaire systémique) a été stratifiée selon la région et le pré-traitement par la warfarine.

Le taux annuel d'événements était de 1,27% pour apixaban et de 1,60% pour la warfarine (hazard ratio de 0,79; intervalle de confiance à 95%: 0,66, 0,95; p = 0,011).

En ce qui concerne le critère principal de la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique, apixaban a montré une supériorité par rapport à la warfarine. La supériorité par rapport à la warfarine a été attribuée particulièrement à la réduction d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques avec une transformation hémorragique. Les taux se référant exclusivement aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques et aux embolies systémiques étaient similaires pour les deux médicaments.

Les résultats d'efficacité pour des sous-groupes pré-spécifiés (y compris: score CHADS₂, âge, poids corporel, sexe, état de la fonction rénale, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire [AIT] et diabète) ont été conformes aux résultats d'efficacité primaires pour la population globale incluse dans l'étude.

Tableau 2: Apixan - résultats d'efficacité chez les patients avec fibrillation auriculaire dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9120 n (%/an)	Warfarine N = 9081 n (%/an)	Hazard ratio (95% IC)	Valeur de p
Accident vasculaire cérébral ou embolie systémique	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Accident vasculaire cérébral				
• 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)	
Mortalité de toutes causes	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465

Le taux d'infarctus du myocarde a été similaire dans les groupes de traitement (0,53% par an pour apixaban et 0,61% par an pour la warfarine).

Tableau 3: Hémorragies chez les patients avec fibrillation auriculaire dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/an)	Warfarine N = 9052 n (%/an)	Hazard ratio (95% IC)	Valeur de p
majeures*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
majeures et NMCP†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Total nombre d'hémorragies	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001

* Hémorragies majeures définies par les critères de «International Society on Thrombosis and Hemostasis» (ISTH)

† Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes (NMCP/Clinically Relevant Non-Major)

Etude AVERROES

Le taux annuel d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique était de 1,62% pour apixaban et de 3,63% pour l'AAS (hazard ratio de 0,45; intervalle de confiance à 95%: 0,32, 0,62; p <0,0001). Le taux annuel d'événements se référant au critère secondaire composite d'accident vasculaire cérébral/embolie systémique/infarctus du myocarde ou mortalité vasculaire était de 4,21% pour apixaban et de 6,35% pour l'AAS.

Apixaban a réduit la fréquence des accidents vasculaires cérébraux par rapport à l'AAS sur le score entier de l'échelle de Rankin (score de Rankin modifié 0- 2, HR = 0,51 [IC = 0,29, 0,91]); score de Rankin modifié 3-6, HR = 0,43 [IC = 0,28, 0,65]).

Les taux annuels d'hémorragies majeures étaient de 1,41% pour apixaban et de 0,92% pour l'AAS (hazard ratio de 1,54; intervalle de confiance à 95%: 0,96, 2,45; p = 0,072).

Tableau 4: Hémorragies chez les patients avec fibrillation auriculaire dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/an)	AAS N = 2780 n (%/an)	Hazard ratio (95% IC)	Valeur de p
majeures	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
fatales	5 (0,16)	5 (0,16)		
intracrâniennes	11 (0,34)	11 (0,35)		
majeures et non majeures cliniquement pertinentes (NMCP)	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Total nombre d'hémorragies	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

Les événements associés à un critère ont été comptés une fois par patient, mais plusieurs événements/critères étaient possibles par patient.

Patients atteints de FANV avec SCA et/ou ICP

L'étude contrôlée, randomisée, en ouvert AUGUSTUS a été menée chez 4614 patients atteints de FANV ayant développé un SCA et/ou subi une ICP. À la date d'inclusion dans l'étude, 56% avaient subi une ICP et 43% avaient développé un SCA. Tous les patients ont reçu un traitement de fond par un inhibiteur de P2Y12 conformément au traitement de référence local (90,3% des patients ont reçu le clopidogrel).

Les patients ont été randomisés jusqu'à 14 jours après le SCA et/ou l'ICP, pour recevoir 5 mg d'apixaban deux fois par jour (2,5 mg deux fois par jour chez les patients remplissant au moins deux des critères de réduction de dose; 10% ont reçu une dose plus faible) ou une AVK (INR cible de 2,0 à 3,0), en association avec l'AAS (81 mg une fois par jour) ou un placebo. L'âge moyen était de 69,9 ans, le score CHA₂DS₂-VASc médian était de 4,0 et le score HAS-BLED médian de 2,0.

Le critère d'évaluation principal de tolérance était l'hémorragie majeure selon l'ISTH ou l'hémorragie NMCP. Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité étaient a) la mortalité de toutes causes ou la réhospitalisation de toutes causes et b) la mortalité de toutes causes ou les événements ischémiques (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose de stent, revascularisation coronarienne d'urgence). Ces critères d'évaluation ont été analysés à l'aide d'une procédure de test hiérarchique.

Comparé à l'AVK, l'apixaban a montré une supériorité statistiquement significative sur le critère d'évaluation principal, à savoir l'hémorragie majeure selon l'ISTH ou l'hémorragie NMCP, au mois 6 (HR = 0,69, IC à 95%: 0,58; 0,82; valeur de p au test bilatéral < 0,0001). Les résultats du critère d'évaluation principal de tolérance et des critères d'évaluation secondaires d'efficacité pour la comparaison de l'apixaban à l'AVK sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5: Résultats de l'étude AUGUSTUS – Apixaban vs AVK

	Apixaban	AVK	Hazard ratio (IC à 95%)	Valeur de p au test bilatéral
Hémorragie majeure selon l'ISTH ou hémorragie NMCP				
N	2290	2259	0,69 (0,58-0,82)	<0,0001
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	241 (10,5)	332 (14,7)		
Taux d'événements pour 100 patients-années	24,7	35,8		
Décès ou réhospitalisation				
N	2306	2308	0,84 (0,75-0,94)	0,003
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	541 (23,5)	632 (27,4)		
Taux d'événements pour 100 patients-années	57,2	69,2		
Décès ou événement ischémique				
N	2306	2308	0,92 (0,75-1,13)	0,437*
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	170 (7,4)	182 (7,9)		
Taux d'événements pour 100 patients-années	15,9	17,2		

Tous les sujets ont reçu un inhibiteur de P2Y12 associé ou non à l'AAS.

*Valeur de p non significative

Comparé au placebo, l'AAS a accru significativement le risque d'hémorragie majeure selon l'ISTH ou d'hémorragie NMCP lorsqu'il était administré en association avec un anticoagulant (apixaban ou AVK) et en adjonction à un inhibiteur de P2Y12 (HR = 1,88; valeur de p au test bilatéral < 0,0001). L'utilisation concomitante de l'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure ou d'hémorragie NMCP chez les sujets traités par apixaban de 16,4% par an à 33,1% par an (HR = 2,00) et chez les sujets traités par AVK de 26,1% par an à 48,4% par an (HR = 1,80). Les résultats du critère d'évaluation principal de tolérance et des critères d'évaluation secondaires d'efficacité sont présentés dans les Tableaux 6 et 7.

Tableau 6: Résultats de tolérance dans l'étude AUGUSTUS – AAS vs placebo

Hémorragie majeure selon l'ISTH ou hémorragie NMCP	AAS N = 2277	Placebo N = 2277	Hazard ratio (IC à 95%)	Valeur de p au test bilatéral
Apixaban ou AVK				
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	367 (16,2)	204 (9,0)	1,88 (1,58-2,23)	< 0,0001
Taux d'événements pour 100 patients-années	40,5	21,0		
Apixaban*				
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	157 (13,7)	83 (7,3)	2,0 (1,5-2,6)	-
Taux d'événements pour 100 patients-années	33,1	16,4		
AVK*				
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	209 (18,6)	121 (10,8)	1,8 (1,4-2,3)	-
Taux d'événements pour 100 patients-années	48,4	26,1		

Tous les sujets ont reçu un inhibiteur de P2Y12 et un anticoagulant (apixaban ou AVK).

* Analyse en sous-groupes

Tableau 7: Résultats d'efficacité dans l'étude AUGUSTUS – AAS vs placebo

	AAS N = 2307	Placebo N = 2307	Hazard ratio	Valeur de p au test bilatéral
Décès ou réhospitalisation				
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	604 (26,2)	569 (24,7)	1,07 (0,96-1,20)	0,222*
Taux d'événements pour 100 patients-années	65,7	60,6		
Décès ou événement ischémique				
Nombre de patients ayant présenté l'événement (%)	163 (7,1)	189 (8,2)	0,86 (0,70-1,07)	0,174*
Taux d'événements pour 100 patients-années	15,3	17,7		

Tous les sujets ont reçu un inhibiteur de P2Y12 et un anticoagulant (apixaban ou AVK).

*Valeur de p non significative

Patients soumis à une cardioversion

EMANATE, une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique et exploratoire, a inclus 1'500 patients n'ayant pas encore reçu d'anticoagulants oraux ou ayant reçu un pré-traitement moins de 48 heures auparavant, et pour qui une cardioversion était envisagée en raison d'une FANV. Pour la prévention des événements cardiovasculaires, les patients ont été randomisés en deux groupes dans un rapport 1:1, l'un sous apixaban et l'autre sous héparine et/ou AVK. La cardioversion électrique et/ou pharmacologique a été effectuée après l'administration de 5 mg d'apixaban deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour pour les patients sélectionnés [voir «Posologie/Mode d'emploi»]) pendant au moins 2,5 jours (5 doses individuelles). Lorsqu'une cardioversion était nécessaire avant de pouvoir administrer les 5 doses individuelles d'apixaban, une dose initiale de 10 mg (ou une dose initiale de 5 mg pour les patients sélectionnés [voir «Posologie/Mode d'emploi»]) a été administrée au moins 2 heures avant la cardioversion.

Dans le groupe apixaban, 342 patients ont reçu une dose initiale (331 patients ont reçu 10 mg et 11 patients ont reçu 5 mg).

Dans le groupe apixaban (n = 753), aucun accident vasculaire cérébral (0%) n'est survenu et dans le groupe traité par héparine et/ou AVK (n = 747), 6(0,80%) accidents vasculaires cérébraux sont survenus. Un décès pour une raison quelconque est survenu chez 2 patients (0,27%) dans le groupe apixaban et chez 1 patient (0,13%) dans le groupe traité par héparine et/ou AVK. Aucune occurrence d'embolie systémique n'a été rapportée.

Des hémorragies majeures et des hémorragies non majeures cliniquement pertinentes (NMCP) sont survenues chez 3 (0,41%) et 11 (1,50%) patients dans le groupe apixaban respectivement, contre 6 (0,83%) et 13 (1,80%) patients dans le groupe traité par héparine et/ou AVK respectivement.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP

Au total, 7877 patients ont été randomisés dans un programme clinique pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'apixaban dans le traitement de la TVP et/ou de l'EP (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparine/warfarine) et dans la prévention de la TVP et/ou de l'EP récidivantes après 6 à 12 mois de traitement anticoagulant pour une TVP et/ou une EP (AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo), comme traitement prolongé.

Les patients avec des ETEV nécessitant une embolectomie ou une thrombolyse et les patients ayant subi une telle intervention aiguë étaient exclus de l'étude.

Les deux études étaient des essais internationaux randomisés, à groupes parallèles, en double aveugle, menés auprès de patients atteints de TVP proximalesymptomatique ou d'EP symptomatique.

Etude AMPLIFY

Dans l'étude AMPLIFY, au total 5395 patients ont été randomisés en vue d'être traités par apixaban 10 mg par voie orale deux fois par jour durant 7 jours suivis de 5 mg d'apixaban par voie orale deux fois par jour durant 6 mois, ou par enoxaparine 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour durant au moins 5 jours (jusqu'à obtention d'un INR \geq 2) et par warfarine (fourchette cible de l'INR 2,0 à 3,0) par voie orale durant 6 mois.

L'âge moyen des patients était de 56,9 ans. 89,8 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués, 2,7 % une maladie cancéreuse active et 9,7 % avaient des antécédents d'une maladie cancéreuse.

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

Tableau 8: Apixan - résultats d'efficacité dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2609n (%)	Enoxaparine/warfarineN = 2635 n (%)	Risque relatif(IC à 95%)
ETEV ou mortalité liée aux ETEV*	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Mortalité liée aux ETEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETEV ou mortalité de toutes causes°	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ETEV ou mortalité d'origine CV°	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ETEV, mortalité liée aux ETEV ou hémorragie majeure°	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)
* Non inférieur comparé à enoxaparine/warfarine (valeur de p <0,0001)			
° Critère secondaire			

L'efficacité d'apixaban dans le traitement initial des ETEV était constante entre les patients traités pour une EP ou une TVP.

Dans l'étude, apixaban a été statistiquement supérieur à enoxaparine/warfarine sur le critère d'évaluation principal de tolérance des hémorragies majeures [risque relatif: 0,31, intervalle de confiance à 95 % (0,17; 0,55), valeur de P <0,0001] (voir Tableau 9).

Tableau 9: Hémorragies chez les patients dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2676n (%)	Enoxaparine/warfarineN = 2689 n (%)	Risque relatif(IC à 95%)	Valeur de P
majeures	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)	<0,0001
majeures + NMCP† °	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)	
mineures°	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)	
Total nombre d' hémorragies°	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)	
† Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes (NMCP/Clinically Relevant Non-Major)				
° Critère secondaire				

Etude AMPLIFY-EXT

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2482 patients au total ont été randomisés afin d'être traités durant 12 mois, 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, après avoir achevé un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois. Les patients pour qui, selon les directives, le traitement anticoagulant devait être maintenu au-delà de la durée initiale de 12 mois, ont été exclus de l'étude. Environ un tiers des patients avaient participé à l'étude AMPLIFY avant l'inclusion dans l'étude AMPLIFY-EXT.

L'âge moyen des patients était de 56,7 ans. 91,7 % des patients randomisés avaient présenté des ETEV non provoqués, 1,7 % une maladie cancéreuse active et 9,2 % avaient des antécédents d'une maladie cancéreuse.

Dans l'étude, les deux posologies d'apixaban ont été statistiquement supérieures au placebo en ce qui concerne le critère composite principal des récurrences d'ETEV symptomatiques (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de mortalité de toutes causes (voir Tableau 10).

Tableau 10: Apixan - résultats d'efficacité dans l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (IC à 95%)		Valeur de P
	2,5 mg 2x par jour(N = 840)	5 mg 2x par jour(N = 813)	(N = 829)	Apixaban 2,5 mg 2x par jour vs. placebo	Apixaban 5 mg 2x par jour vs. placebo	
	n (%)					
ETEV récidivant ou mortalité de toutes causes	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)	0,19 (0,11; 0,33)	<0,0001
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
Mortalité de toutes causes	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
ETEV récidivant ou mortalité liée aux 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 mortalité d'origine CV°	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)	
TVP non fatale†°	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	
EP non fatale†°	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)	
Mortalité liée aux ETEV°	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)	

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

† Quelques sujets pouvaient avoir subi plus d'un événement et être représentés dans les deux classifications.

° Critère secondaire

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

Tableau 11: Hémorragies chez les patients dans l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (IC à 95%)	
	2,5 mg 2x par jour(N = 840)	5 mg 2x par jour(N = 811)	(N = 826)	Apixaban 2,5 mg 2x par jour vs. placebo	Apixaban 5 mg 2x par jour vs. placebo
	n (%)				
majeures	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
majeures + NMCP†°	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
mineures°	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Total nombre d'hémorragies°	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

† Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes (NMCP/Clinically Relevant Non-Major)

° Critère secondaire

Population pédiatrique

En raison de preuves d'efficacité limitées, il n'existe aucune indication pédiatrique autorisée.

Prévention des ETEV chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ou de lymphome lymphoblastique (LAL, LL)

Dans l'étude PREVAPIX-ALL, un total de 512 patients âgés de 1 an à moins de 18 ans présentant une LAL ou un LL nouvellement diagnostiqué(e) et bénéficiant d'une chimiothérapie d'induction comprenant de l'asparaginase administrée à l'aide d'une voie veineuse centrale ont été randomisés selon un rapport de 1:1 afin de recevoir en ouvert soit un traitement préventif antithrombotique à base d'apixaban, soit un traitement de référence (sans action anticoagulante systémique). L'apixaban a été administré selon un schéma posologique à dose fixe, défini par paliers en fonction du poids corporel, afin d'obtenir des expositions comparables à celles observées chez les adultes recevant 2,5 mg deux fois par jour (voir tableau 12). Dans l'étude, l'apixaban a été administré sous la forme d'un comprimé de 2,5 mg, d'un comprimé de 0,5 mg ou d'une solution buvable dosée à 0,4 mg/ml. La durée médiane d'exposition dans le bras apixaban était de 25 jours.

Tableau 12: Dosage d'apixaban dans l'étude PREVAPIX-ALL

Intervalle de poids	Schéma posologique
de 6 à < 10,5 kg	0,5 mg deux fois par jour
de 10,5 à < 18 kg	1 mg deux fois par jour
de 18 à < 25 kg	1,5 mg deux fois par jour
de 25 à < 35 kg	2 mg deux fois par jour
≥ 35 kg	2,5 mg deux fois par jour

Le critère d'efficacité principal, une combinaison de thrombose veineuse profonde non fatale validée (symptomatique et asymptomatique), d'embolie pulmonaire, de thrombose des sinus veineux cérébraux et de décès par thromboembolie veineuse, a montré une incidence de 31 (12,1 %) dans le bras apixaban contre une incidence de 45 (17,6 %) dans le bras recevant le traitement de référence. La réduction du risque relatif n'a pas été significative.

Les critères de sécurité comprenaient des hémorragies majeures validées et une combinaison d'hémorragies validées majeures et NMCP selon la définition de l'ISTH. Des hémorragies majeures se sont produites chez 0,8 % des patients dans chaque bras de traitement. La différence entre les bras de l'étude n'était pas statistiquement significative pour la combinaison d'hémorragies majeures et de NMCP.

Prévention des événements thromboemboliques (ETE) chez les patients pédiatriques présentant une cardiopathie acquise ou congénitale

SAXOPHONE était une étude comparative multicentrique, ouverte et randomisée selon un rapport de 2:1, qui portait sur des patients âgés de 28 jours à moins de 18 ans présentant une cardiopathie congénitale ou acquise nécessitant un traitement anticoagulant. Les patients ont reçu soit de l'apixaban, soit un traitement préventif antithrombotique de référence avec un antagoniste de la vitamine K ou une héparine de bas poids moléculaire. L'apixaban a été administré selon un schéma posologique à dose fixe, défini par paliers en fonction du poids corporel, pour produire des expositions comparables à celles observées chez les adultes recevant une dose de 5 mg deux fois par jour (voir tableau 13). Dans l'étude, l'apixaban a été administré sous la forme d'un comprimé de 5 mg, d'un comprimé de 0,5 mg ou d'une solution buvable dosée à 0,4 mg/ml. La durée moyenne d'exposition dans le bras apixaban était de 331 jours.

Tableau 13: Dosage d'apixaban dans l'étude SAXOPHONE

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

Le critère de sécurité principal, une combinaison d'hémorragies validées majeures et NMCP selon la définition de l'ISTH, a été atteint pour 1 (0,8 %) des 126 patients du bras apixaban et pour 3 (4,8 %) des 62 patients du bras recevant le traitement de référence. Les critères de sécurité secondaires relatifs aux événements hémorragiques validés majeurs, NMCP et toutes causes présentaient des incidences comparables dans les deux bras de traitement. Le critère de sécurité secondaire d'arrêt du médicament en raison d'un effet indésirable, d'une intolérance ou d'une hémorragie a été rapporté chez 7 (5,6 %) sujets dans le bras apixaban et chez 1 (1,6 %) sujet dans le bras recevant le traitement de référence. Il n'y a eu aucun événement thromboembolique dans les deux bras de traitement. Aucun décès n'a été signalé dans aucun des groupes de traitement.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue d'apixaban est d'environ 52,3%. Apixaban est rapidement absorbé. La concentration maximale (C_{max}) est obtenue 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.

Après une prise orale de 10 mg, apixaban démontre une pharmacocinétique linéaire. A une dose >10 mg, l'absorption d'apixaban, par la dissolution du comprimé est limitée et la biodisponibilité diminuée. La variabilité intra-individuelle et inter-individuelle de l'exposition à apixaban est respectivement d'environ 20% et 30%.

Après la prise orale de 10 mg d'apixaban sous forme de 2 comprimés filmés de 5 mg broyés et délayés dans 30 ml d'eau, l'exposition était similaire à celle observée après la prise orale de 2 comprimés filmés de 5 mg intacts.

Après la prise d'1 comprimé filmé de 5 mg broyé et délayé dans 60 ml de solution aqueuse de dextrose à 5% administré par sonde gastrique, l'exposition était similaire à celle observée dans les essais cliniques chez des volontaires sains après une prise orale unique d'un comprimé filmé de 5 mg.

Distribution

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

Métabolisme

L'élimination d'apixaban se fait par voie rénale (27%) et extrarénale (y compris métabolisme et élimination biliaire). Une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle sont les sites majeurs de biotransformation. Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5, avec une contribution mineure des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le composant principal retrouvé dans le plasma est l'apixaban sous forme inchangée. La proportion du métabolite principal (conjugué sulfate de O-déméthyl-apixaban) était d'environ 25% de l'AUC₀₋₄₈ d'apixaban.

Apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La clairance totale d'apixaban est d'environ 3,3 l/h et la demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures.

Élimination

L'élimination de la dose administrée par voie biliaire est d'environ 2,4% et se base sur des données obtenues d'un petit groupe comprenant des volontaires en bonne santé. Environ 25% de la dose administrée est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles.

Cinétique pour certains groupes de patients Troubles de la fonction hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B), la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban, n'ont pas été altérées par rapport aux volontaires en bonne santé.

Troubles de la fonction rénale

L'insuffisance rénale n'a pas affecté les pics de concentration d'apixaban. 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 (ASC) d'apixaban ont été augmentées respectivement de 16%, 29% et 44% par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine

normale.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal («end stage renal disease», ESRD), 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 atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, ce qui correspond à une clairance d'apixaban par la dialyse de 18 ml/min.

Patients âgés

Les patients âgés (>65 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques élevées par rapport aux patients plus jeunes, avec des valeurs d'ASC moyennes supérieures d'environ 32%.

Sexe

L'exposition à l'apixaban a été supérieure (environ 18%) chez les femmes que chez les hommes. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Origine ethnique

Les résultats des études de phase I n'ont démontré aucune différence perceptible entre la pharmacocinétique d'apixaban chez les sujets caucasiens, asiatiques et afro-américains. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients traités par apixaban ont été cohérents avec les résultats des études de phase I. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Poids corporel

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

Données précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement embryofœtal et de toxicité chez les jeunes animaux ne laissent reconnaître aucun risque particulier pour l'homme. Chez la descendance des femelles du rat ayant reçu apixaban au cours de la gestation, on a observé une diminution insignifiante de la fréquence d'accouplements (basée sur le nombre des spermatozoïdes) et de la fécondité. Des effets sur l'oestrus n'ont pas été observés; cela indique que la disposition à l'accouplement des femelles n'a pas été influencée. Ces effets ont été observés uniquement chez les femelles dont l'exposition a été 14x supérieure à celle maximale humaine, après un traitement prolongé. Cela suggère une importance clinique insignifiante.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières pour le stockage

Conserver à la température ambiante (15 à 25 °C) et hors de la portée des enfants.

Mise à jour de l'information

Février 2024