

# Guide de Prescription ELIQUIS® (apixaban)

Ce guide a pour objectif de sensibiliser au risque hémorragique associé à l'utilisation d'apixaban, et fournir des recommandations aux professionnels de santé sur la prise en charge de ce risque. L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale. Ce guide reprend en détail toutes les informations nécessaires à la prise en charge des patients sous apixaban pour réduire le risque de saignements et notamment les recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale, l'adaptation de dose chez les patients à risque, la conduite à tenir en cas de surdosage ainsi que le recours aux tests de l'hémostase et leur interprétation.

Nous vous recommandons de le lire attentivement avant de prescrire :

ELIQUIS® 2,5 mg ou 5,0 mg, comprimés pelliculés,  
ELIQUIS® 0,15 mg granulés en gélules à ouvrir,  
ELIQUIS® 0,5 mg, 1,5 mg ou 2 mg granulés enrobés en sachet.

Ce guide ne se substitue pas au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ELIQUIS® que nous vous recommandons de lire également.

Retrouvez ce guide sous format électronique sur le lien suivant : [www.eliquis-prosante.fr](http://www.eliquis-prosante.fr)

## Carte de Surveillance du Patient

Une carte de surveillance est incluse avec la notice dans chaque boîte d'ELIQUIS®.

Expliquez au patient et/ou à l'aidant des patients pédiatriques l'objectif du traitement et ses effets. Insistez sur l'importance de l'observance au traitement et informez-les sur les signes et symptômes d'un saignement et sur les situations qui doivent le conduire à consulter un médecin. Cette carte de surveillance fournit des informations sur le traitement anticoagulant, ainsi que les personnes à contacter en cas d'urgence.

Rappelez au patient et/ou à l'aidant l'importance de récupérer la carte, de la conserver en permanence sur lui, et de la présenter à tous les professionnels de santé qu'il consulte, en particulier avant toute intervention chirurgicale ou geste invasif, afin d'assurer une prise en charge adaptée à son traitement anticoagulant en cours.

### **La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Guide de Prescription ELIQUIS® (apixaban)

432-FR-2500001-NP - PP-ELI-FRA-0695 - Mai 2025 - Version 9



Bristol Myers Squibb®



## Sommaire

Carte de Surveillance du Patient .....	1
<b>1. Indications thérapeutiques .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Recommandations concernant le risque hémorragique et description des populations potentiellement à haut risque de saignement chez l'adulte .....</b>	<b>3</b>
RISQUE HEMORRAGIQUE .....	3
POPULATIONS potentiellement à HAUT RISQUE de SAIGNEMENT <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> .....	4
<b>3. Indication thérapeutique chez l'adulte : 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)<sup>1, 2</sup> .....</b>	<b>8</b>
Dose recommandée chez l'adulte .....	8
Diminution de dose chez l'adulte .....	8
Oubli d'une dose chez l'adulte .....	9
Patients adultes présentant une insuffisance rénale .....	9
Patients adultes présentant une insuffisance hépatique .....	10
Patients adultes subissant une ablation par cathéter .....	10
Patients adultes bénéficiant d'une cardioversion .....	10
<b>4. Indication thérapeutique chez l'adulte : Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte<sup>1, 2</sup> .....</b>	<b>11</b>
Dose recommandée chez l'adulte .....	11
Oubli d'une dose chez l'adulte .....	12
Patients adultes présentant une insuffisance rénale .....	12
Patients adultes présentant une insuffisance hépatique .....	12
Patients adultes présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients adultes nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire .....	12
Patients adultes atteints de cancer actif .....	13
<b>5. Indication thérapeutique chez l'adulte : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou<sup>1</sup> .....</b>	<b>14</b>
Dose recommandée chez l'adulte .....	14
Oubli d'une dose chez l'adulte .....	14
Patients adultes présentant une insuffisance rénale .....	15
Patients adultes présentant une insuffisance hépatique .....	15
<b>6. Indication thérapeutique chez l'enfant : Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention de la récurrence d'ETEVE chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> .....</b>	<b>16</b>
Dose recommandée chez l'enfant .....	16
Oubli d'une dose chez l'enfant .....	17
Patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale .....	18
Patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique .....	18
<b>7. Contre-indications .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Relais de traitement<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> .....</b>	<b>20</b>
<b>9. Interventions chirurgicales et procédures invasives<sup>1, 2, 7</sup> .....</b>	<b>21</b>
<b>10. Interruption temporaire de traitement<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> .....</b>	<b>22</b>
<b>11. Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction<sup>1</sup> .....</b>	<b>22</b>
<b>12. Prise en charge des surdosages et des hémorragies<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> .....</b>	<b>23</b>
<b>13. Tests de la coagulation et interprétation<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> .....</b>	<b>24</b>
<b>14. Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides .....</b>	<b>27</b>
<b>15. Références .....</b>	<b>27</b>

## 1. Indications thérapeutiques

### Adultes

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) 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 récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4. du RCP pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).

### Population pédiatrique

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

## 2. Recommandations concernant le risque hémorragique et description des populations potentiellement à haut risque de saignement chez l'adulte

### RISQUE HEMORRAGIQUE

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.

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

Les hémorragies, les contusions, les épistaxis et les hématomes sont les effets indésirables les plus fréquemment observés.

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.

## POPULATIONS potentiellement à HAUT RISQUE de SAIGNEMENT <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

Plusieurs sous-groupes de patients sont exposés à un **risque de saignement accru** et doivent faire l'objet d'une **surveillance clinique étroite renforcée** à la **recherche** de signes et de symptômes de **complications hémorragiques**.

Apixaban **doit être utilisé avec prudence** chez les patients présentant un risque de saignement accru. L'administration d'apixaban doit être **interrompue en cas d'hémorragie grave**.

### Lésion ou affection considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure

Cela comprend :

- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
- Ulcère gastro-intestinal actif ou récent
- Présence d'une affection maligne à risque de saignement 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

Situations dans lesquelles apixaban est **contre-indiqué**

## Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

### Anticoagulants

- Héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (ex. énoxaparine, dalteparine), dérivés de l'héparine (ex. fondaparinux)
- Anticoagulants oraux (ex. warfarine, rivaroxaban, dabigatran)

En raison d'un risque de saignement accru, l'utilisation concomitante d'apixaban et de tout autre anticoagulant est **contre-indiqué**, sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement par anticoagulant, 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 chez les patients atteints de FANV

### Antiagrégants plaquettaires

L'utilisation concomitante d'apixaban et d'antiagrégants plaquettaires augmente le risque de saignement. Apixaban doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI)/ inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (SNRI), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de l'acide acétylsalicylique (AAS) et/ou des inhibiteurs du P2Y12 (ex : clopidogrel)

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 sulfpyrazone) 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.

## Facteurs pouvant augmenter l'exposition à apixaban et sa concentration plasmatique

Insuffisance rénale (IR)	<p>Référez-vous aux sections relatives à l'adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale pour chaque indication distincte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation <b>non recommandée si ClCr &lt; 15 mL/min ou dialyse</b>.</li> <li>Pas d'ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.</li> </ul> <p><b>Dans la pTEEV et le tETEV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser avec <b>précaution</b> si IR sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de leur récurrence.</li> </ul> <p><b>Patients atteints de FANV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients en IR sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) doivent recevoir la <b>dose faible</b> d'apixaban de 2,5 mg 2 fois par jour.</li> <li>Les patients avec une créatinine sérique <math>\geq 1,5</math> mg/dL (133 <math>\mu</math>mol/L), associée à un âge <math>\geq 80</math> ans ou un poids <math>\leq 60</math> kg doivent recevoir la <b>dose faible</b> d'apixaban de 2,5 mg 2 fois par jour.</li> </ul>
Sujets âgés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque hémorragique peut être augmenté avec un âge avancé.</li> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis.</li> </ul> <p><b>Patients atteints de FANV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis sauf en combinaison avec d'autres critères de diminution de dose.</li> </ul>
Adultes de faible masse corporelle : $\leq 60$ kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque hémorragique peut être augmenté avec un faible poids.</li> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis.</li> </ul> <p><b>Patients atteints de FANV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis sauf en combinaison avec d'autres critères de diminution de dose.</li> </ul>
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban n'est <b>pas recommandé</b> chez les patients recevant simultanément un traitement systémique, par exemple, par des antimycosiques azolés (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir).</li> </ul>
Utilisation concomitante avec des substances actives qui ne sont pas considérées comme des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis lorsqu'apixaban est co-administré avec, par exemple, l'amiodarone, la clarithromycine, le diltiazem, le fluconazole, le naproxène, la quinidine et le vérapamil.</li> </ul>

## Facteurs pouvant diminuer l'exposition à apixaban et sa concentration plasmatique

Utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'utilisation <b>concomitante d'apixaban avec des inducteurs</b> puissants du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50 % de l'exposition à apixaban. Il doit être utilisé avec <b>précaution</b>.</li> </ul> <p><b>Traitement de la TVP ou de l'EP :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'efficacité d'apixaban peut être compromise. Apixaban n'est pas recommandé et ne doit pas être utilisé dans cette indication.</li> </ul>
--	--

### 3. Indication thérapeutique chez l'adulte : 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 $\geq 75$ ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II)<sup>1, 2</sup>

#### Dose recommandée chez l'adulte

La **posologie recommandée** d'apixaban est de 5 mg en deux prises par jour par voie orale, avec de l'eau pendant ou en dehors des repas.

Le traitement doit être poursuivi à long-terme (Figure 1).

Figure 1



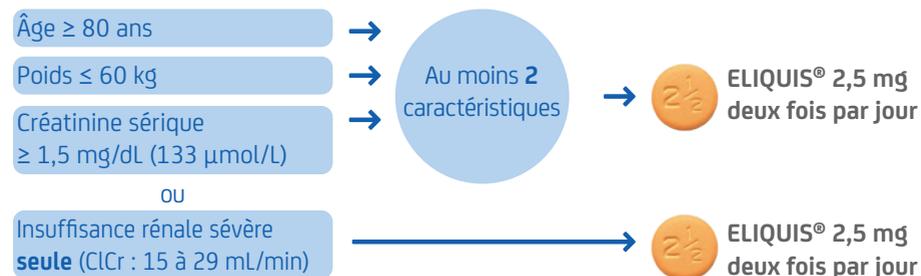
Pour les patients avec des difficultés pour avaler des comprimés entiers, les comprimés d'ELIQUIS® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, 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.

### Diminution de dose chez l'adulte

La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids  $\leq$  60 kg, ou créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dL (133  $\mu$ mol/L) (Figure 2). Chez les patients adultes atteints de FANV et présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, une diminution de la dose d'apixaban est nécessaire, soit 2,5 mg deux fois par jour (Figure 2).

Figure 2

#### Critères pour une réduction de la posologie d'apixaban à 2,5 mg deux fois par jour



### Oubli d'une dose chez l'adulte

Une dose oubliée le matin doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, et peut être prise en même temps que la dose du soir. Une dose oubliée le soir ne peut être prise qu'au cours de la même soirée, le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin. Le patient doit continuer dès le lendemain son traitement habituel d'une dose deux fois par jour, conformément à la prescription.

### Patients adultes présentant une insuffisance rénale

Insuffisance rénale	
Dialyse	Non recommandé
Insuffisance rénale (ClCr < 15 mL/min)	Non recommandé
Insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 mL/min)	Réduire la posologie à 2,5 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère (ClCr 51 à 80 mL/min) ou Insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à 50 mL/min)	5 mg 2 fois par jour. Pas d'ajustement posologique sauf si le patient remplit les critères de diminution de dose à 2,5 mg 2 fois par jour basés sur l'âge, le poids et/ou la créatinine sérique (cf. section « Diminution de dose chez l'adulte »)

### Patients adultes présentant une insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique	
Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif	<b>Contre-indiqué</b>
Insuffisance hépatique sévère	Non recommandé
Insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B)	À utiliser avec précaution Pas d'ajustement posologique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé d'Alanine AminoTransférase (ALAT)/ASpartate AminoTransférase (ASAT)  $>$  2 x Limite Supérieure de la Normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale  $\geq$  1,5 x LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population.

### Patients adultes subissant une ablation par cathéter

Apixaban peut être poursuivi chez les patients subissant une ablation par cathéter pour fibrillation atriale.

## Patients adultes bénéficiant d'une cardioversion

Apixaban peut être initié ou poursuivi en cas de cardioversion chez les patients adultes atteints de FANV.

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 recommandations médicales établies. Pour les patients chez lesquels un thrombus intracardiaque a été précédemment détecté, les recommandations médicales établies doivent être suivies avant la cardioversion.

Pour tous les patients bénéficiant d'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 bénéficiant d'une cardioversion.

Profil du patient	Nécessité de réduction de dose ?	Schéma posologique
Initiation d'un traitement par apixaban	Non	5 mg 2 fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion
	Oui	2,5 mg 2 fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion
Temps insuffisant avant la cardioversion* pour administrer le traitement biquotidien de 5 doses d'apixaban sur 2,5 jours	Non	Une dose de charge de 10 mg administrée au moins 2 heures avant la cardioversion, suivie de 5 mg 2 fois par jour
	Oui	Une dose de charge de 5 mg administrée au moins 2 heures avant la cardioversion, suivie de 2,5 mg 2 fois par jour

\*L'exclusion du thrombus auriculaire avant la cardioversion doit être envisagée par les médecins.

## 4. Indication thérapeutique chez l'adulte : Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte<sup>1,2</sup>

### Dose recommandée chez l'adulte

La posologie recommandée pour **le traitement de la TVP aiguë et de l'EP** est de 10 mg 2 fois par jour par voie orale durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg 2 fois par jour, avec de l'eau pendant ou en dehors des repas.

Selon les recommandations médicales actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur les principaux facteurs de risque transitoires/réversibles (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation).

La posologie recommandée d'apixaban pour la **prévention de la récurrence de TVP et d'EP** est de 2,5 mg 2 fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture.

Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg 2 fois par jour doit être initiée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg 2 fois par jour ou par un autre anticoagulant, comme indiqué dans la figure 3.

Figure 3

POSOLOGIE	 MATIN	 SOIR	DOSE JOURNALIERE
<b>Traitement de la TVP aiguë ou de l'EP (au moins 3 mois)</b>			
Jours 1 à 7 : 10 mg 2 fois par jour			20 mg
À partir du jour 8 : 5 mg 2 fois par jour			10 mg
<b>Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement anticoagulant</b>			
2,5 mg 2 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.

**Pour les patients avec des difficultés pour avaler des comprimés entiers**, les comprimés d'ELIQUIS® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. 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.

### Oubli d'une dose chez l'adulte

Une dose oubliée le matin doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, et peut être prise en même temps que la dose du soir. Une dose oubliée le soir ne peut être prise qu'au cours de la même soirée, le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin. Le patient doit continuer dès le lendemain son traitement habituel d'une dose deux fois par jour, conformément à la prescription.

### Patients adultes présentant une insuffisance rénale

Insuffisance rénale	
Dialyse	Non recommandé
Insuffisance rénale (ClCr < 15 mL/min)	Non recommandé
Insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 mL/min)	À utiliser avec précaution
Insuffisance rénale légère (ClCr 51 à 80 mL/min) ou Insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à 50 mL/min)	Pas d'ajustement posologique requis

### Patients adultes présentant une insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique	
Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif	<b>Contre-indiqué</b>
Insuffisance hépatique sévère	Non recommandé
Insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B)	À utiliser avec précaution Pas d'ajustement posologique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé d'Alanine AminoTransférase (ALAT)/ASpartate AminoTransférase (ASAT) > 2 x Limite Supérieure de la Normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale  $\geq 1,5 \times$  LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population.

### Patients adultes présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients adultes 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 EP et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire car la sécurité et l'efficacité d'apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

### Patients adultes atteints de cancer actif

Les patients atteints de cancer actif peuvent être à risque élevé à la fois de thrombose veineuse et d'hémorragies. Lorsqu'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients atteints de cancer, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.

## 5. Indication thérapeutique chez l'adulte : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou<sup>1</sup>

### Dose recommandée chez l'adulte

La posologie recommandée d'apixaban est de **2,5 mg** en deux prises par jour par voie orale, avec de l'eau pendant ou en dehors des repas.

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 ETEVE et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour une **prothèse totale de hanche**, la durée de traitement recommandée est de **32 à 38 jours**.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour une **prothèse totale de genou**, la durée de traitement recommandée est de **10 à 14 jours**.

**Pour les patients avec des difficultés pour avaler des comprimés entiers**, les comprimés d'ELIQUIS® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, du glucose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. 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.

### Oubli d'une dose chez l'adulte

Une dose oubliée le matin doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, et peut être prise en même temps que la dose du soir. Une dose oubliée le soir ne peut être prise qu'au cours de la même soirée, le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin. Le patient doit continuer dès le lendemain son traitement habituel d'une dose deux fois par jour, conformément à la prescription.

### Patients adultes présentant une insuffisance rénale

#### Insuffisance rénale

Dialyse	Non recommandé
Insuffisance rénale (ClCr < 15 mL/min)	Non recommandé
Insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 mL/min)	A utiliser avec précaution
Insuffisance rénale légère (ClCr 51 à 80 mL/min) ou Insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à 50 mL/min)	Pas d'ajustement posologique

### Patients adultes présentant une insuffisance hépatique

#### Insuffisance hépatique

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif	<b>Contre-indiqué</b>
Insuffisance hépatique sévère	Non recommandé
Insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B)	À utiliser avec précaution Pas d'ajustement posologique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé d'Alanine AminoTransférase (ALAT)/ASpartate AminoTransférase (ASAT) > 2 x Limite Supérieure de la Normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale  $\geq$  1,5 x LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population.

## 6. Indication thérapeutique chez l'enfant : Traitement des évènements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention de la récurrence d'ETE chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

Apixaban n'est pas recommandé pour une utilisation chez les nouveau nés et les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans dans les indications autres que le traitement des évènements thromboemboliques veineux (ETE) et la prévention de la récurrence d'ETE.

### Dose recommandée chez l'enfant

Le traitement par apixaban chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans doit être instauré après un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours.

La dose recommandée d'apixaban est basée sur le poids du patient, comme indiqué dans le tableau 1. La dose devra être ajustée en fonction du palier de poids au cours du traitement.

Pour les poids non répertoriés dans le tableau posologique, aucune recommandation de dose ne peut être fournie.

Sur la base des recommandations de traitement des ETE dans la population pédiatrique, la durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement et du risque d'hémorragie.

Tableau 1

### Recommandations de dose d'apixaban pour le traitement des ETEV et la prévention de la récurrence d'ETEVE chez les patients pédiatriques, en fonction du poids en kg

Formes pharmaceutiques	Masse corporelle	Jours 1 à 7		Jour 8 et au delà	
		Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Granulés en gélules à ouvrir 0,15 mg*	4 à < 5 kg	0,6 mg deux fois par jour	1,2 mg	0,3 mg deux fois par jour	0,6 mg
	5 à < 6 kg	1 mg deux fois par jour	2,0 mg	0,5 mg deux fois par jour	1,0 mg
Granulés enrobés en sachet 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg*	6 à < 9 kg	2 mg deux fois par jour	4,0 mg	1 mg deux fois par jour	2,0 mg
	9 à < 12 kg	3 mg deux fois par jour	6,0 mg	1,5 mg deux fois par jour	3,0 mg
	12 à < 18 kg	4 mg deux fois par jour	8,0 mg	2 mg deux fois par jour	4,0 mg
	18 à < 25 kg	6 mg deux fois par jour	12,0 mg	3 mg deux fois par jour	6,0 mg
Comprimés pelliculés 2,5 mg et 5,0 mg**	25 à < 35 kg	8 mg deux fois par jour	16,0 mg	4 mg deux fois par jour	8,0 mg
	≥ 35 kg	10 mg deux fois par jour	20,0 mg	5 mg deux fois par jour	10,0 mg

\* Formes pédiatriques non disponibles à ce jour

\*\* Formes non remboursées pour un usage pédiatrique à ce jour

### Oubli d'une dose chez l'enfant

Une dose oubliée le matin doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, et peut être prise en même temps que la dose du soir. Une dose oubliée le soir ne peut être prise qu'au cours de la même soirée, le patient ne doit pas prendre deux doses le lendemain matin. Le patient doit continuer dès le lendemain son traitement habituel d'une dose deux fois par jour, conformément à la prescription.

### Patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale

Sur la base des données chez les adultes et des données limitées chez les patients pédiatriques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Apixaban n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale sévère. Les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été étudiés et ne doivent donc pas recevoir apixaban. Chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus, l'insuffisance rénale sévère est définie comme un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC). Dans l'étude pivot CV185325, chez les patients âgés de moins de 2 ans, les seuils définissant l'insuffisance rénale sévère selon le sexe et l'âge postnatal sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous ; chacun correspond à un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle chez les patients de 2 ans et plus.

Tableau 2

Seuils d'éligibilité du DFGe pour l'étude CV185325		
Âge postnatal (sexe)	Plage de référence du DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Seuil d'éligibilité du DFGe*
1 semaine (garçons et filles)	41 ± 15	≥ 8
2 à 8 semaines (garçons et filles)	66 ± 25	≥ 12
> 8 semaines à < 2 ans (garçons et filles)	96 ± 22	≥ 22
2 à 12 ans (garçons et filles)	133 ± 27	≥ 30
13 à 17 ans (garçons)	140 ± 30	≥ 30
13 à 17 ans (filles)	126 ± 22	≥ 30

\* Seuil d'éligibilité pour la participation à l'étude CV185325, où le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été calculé au chevet du patient avec la formule Schwartz révisée (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ce seuil défini dans le protocole correspondait au DFGe en dessous duquel un patient potentiel était considéré comme ayant une "fonction rénale inadéquate", l'empêchant de participer à l'étude CV185325. Chaque seuil était défini comme le DFGe inférieur à 30 % de 1 écart type (ET) en dessous des valeurs de référence du DFGe en fonction de l'âge et du sexe. Les valeurs seuils pour les patients de moins de 2 ans correspondent à un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la définition conventionnelle de l'insuffisance rénale sévère chez les patients de plus de 2 ans.

### Patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique

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

Avant initiation d'un traitement par apixaban, la fonction hépatique doit être évaluée.

## 7. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients du RCP.
- Saignement actif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf. rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP).

- Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, étextilate, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (cf. rubrique Posologie et Mode d'administration du RCP) 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 (cf. rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions du RCP).

## 8. Relais de traitement<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

### Relais d'un traitement parentéral (HBPM) par apixaban (et inversement) – Adultes et enfants

Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à apixaban (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante.

Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

### Relais d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) par apixaban – Adultes et enfants

Lors du relais par apixaban d'un traitement par AVK, le traitement par warfarine ou un autre AVK doit être interrompu et le traitement par apixaban peut débuter dès que l'INR (International Normalised Ratio) est < 2,0 (Figure 4).

Figure 4



\* Se référer aux recommandations de posologie en fonction de l'indication

### Relais d'apixaban par un AVK – Adultes

Lors du relais chez l'adulte d'apixaban par un AVK, le traitement par apixaban doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK.

Après 2 jours de co-administration d'apixaban et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'apixaban.

La co-administration d'apixaban et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ .

Quand  $INR \geq 2,0$ , arrêter apixaban et poursuivre le traitement par AVK.

Aucune donnée n'est disponible pour les patients pédiatriques.

### 9. Interventions chirurgicales et procédures invasives<sup>1,2,7</sup>

Apixaban doit être interrompu avant une intervention chirurgicale programmée ou des procédures invasives (à l'exclusion de la cardioversion ou de l'ablation par cathéter) avec un risque d'hémorragie (voir tableau ci-dessous).

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.

Dans le cas où un patient traité par apixaban nécessite une intervention programmée,

telle qu'une chirurgie ou une procédure invasive associée à un risque accru de saignement, apixaban doit être arrêté pendant une période de temps suffisante avant l'intervention pour réduire le risque de saignement lié aux anticoagulants. La demi-vie d'apixaban est d'environ 12 heures. Étant donné qu'apixaban est un inhibiteur réversible du facteur Xa, son activité anticoagulante devrait diminuer dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose administrée.

#### Interruption d'apixaban avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée

<b>Risque hémorragique faible</b> (comprenant les interventions pour lesquelles toute hémorragie susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée)	Au moins <b>24 heures</b> avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée
<b>Risque hémorragique modéré ou élevé</b> (comprenant les interventions pour lesquelles la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable)	Au moins <b>48 heures</b> avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée

### 10. Interruption temporaire de traitement<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

Interrompre le traitement anticoagulant notamment par apixaban, en cas de **saignement actif, d'un acte chirurgical ou d'un geste invasif programmé** expose les patients à un risque de thrombose augmenté. Les interruptions de traitement doivent donc être évitées, et si l'anticoagulation par apixaban doit être suspendue temporairement, quelle que soit la raison, **le traitement doit être repris dès que possible à condition** que la situation clinique le permette et qu'une hémostase satisfaisante soit établie.

### 11. Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction<sup>1</sup>

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. Les **cathéters** périduraux ou

intrathécaux post- opératoires à demeure doivent être **retirés au minimum 5 heures avant la 1<sup>ère</sup> administration d'apixaban**. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels par rapport au risque encouru par les patients sous anticoagulants ou devant être traités par anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

### Instructions relatives à l'utilisation d'apixaban chez les patients porteurs de cathéters intrathécaux ou périduraux à demeure

**Pas d'expérience clinique** d'apixaban avec des cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et d'après des données pharmacocinétiques, un intervalle de **20-30 h** ( $\approx 2 \times$  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 traitements anticoagulants oraux directs, l'expérience clinique avec une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est donc recommandée lors de ce type d'anesthésie avec apixaban.

Les patients doivent être **surveillés fréquemment à la recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique** (ex. engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). **Si un trouble neurologique** est identifié, il est nécessaire de poser un diagnostic et de traiter en **urgence**.

Aucune donnée n'est disponible concernant le moment de mise en place ou de retrait d'un cathéter neuraxial chez les patients pédiatriques sous apixaban. Dans de tels cas, il conviendra d'interrompre apixaban et d'envisager un anticoagulant parentéral à courte durée d'action.

## 12. Prise en charge des surdosages et des hémorragies<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

### Risque de saignement en cas de 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.

### Conduite à tenir en cas d'hémorragie

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 (existe chez l'adulte mais non commercialisé en France).

### Données cliniques sur la tolérance à fortes doses

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

### Charbon activé : utilisation dans les heures qui suivent l'ingestion d'apixaban

Chez des sujets sains adultes, l'administration de charbon activé 2 et 6 heures après ingestion d'une dose de 20 mg d'apixaban a réduit l'aire sous la courbe (ASC) moyenne respectivement de 50 % et de 27 %, et n'a eu aucun impact sur la Cmax. La demi-vie moyenne a diminué de 13,4 heures lorsqu'apixaban était administré seul, à respectivement 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.

### Réversion de l'effet anticoagulant

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 (andexanet alfa) existe chez l'adulte mais n'est pas disponible en France. 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.

Un agent de réversion spécifique (andexanet alfa) antagonisant les effets pharmacodynamiques d'apixaban n'a pas été évalué pour la population pédiatrique (consulter le résumé des caractéristiques du produit de l'andexanet alfa). La transfusion de plasma frais congelé, l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra aussi être envisagée.

## Recours à un spécialiste de l'hémostase

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

## Efficacité limitée de l'hémodialyse

L'hémodialyse diminue de 14% l'ASC chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal 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.

## 13. Tests de la coagulation et interprétation<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>

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

### Temps de prothrombine (TP), INR (International Normalized Ratio) et temps de céphaline activée (TCA)

Chez l'adulte, les paramètres de la coagulation [ex : temps de prothrombine (TP), INR et temps de céphaline activée (TCA)] sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action d'apixaban. Aux doses thérapeutiques, ces modifications sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ces tests 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) qui mesure la production de thrombine dans le plasma humain.

### Test de l'activité anti-Facteur Xa (FXa)

Apixaban a également démontré une activité anti FXa (AXA) 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 chez l'adulte ne sont disponibles que pour la méthode chromogénique Rotachrom<sup>®</sup> Heparin.

AXA 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 la concentration plasmatique d'apixaban et AXA est approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban.

Le tableau 3 présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et AXA attendues pour chaque indication chez l'adulte :

- En prévention des ETEV à la suite d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, les résultats ont démontré une fluctuation des niveaux de pic à creux inférieure à 1,6 fois.
- Dans la FANV en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, les résultats ont démontré une fluctuation des niveaux de pic à creux inférieure à 1,7 fois.
- Chez les patients prenant apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP ou en prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP, les résultats ont démontré une fluctuation des niveaux de pic à creux inférieure à 2,2 fois.

Tableau 3

Exposition à apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Facteur Xa attendues chez l'adulte				
	apixaban Cmax (ng/mL)	apixaban Cmin (ng/mL)	apixaban AXA max (UI/mL)	apixaban AXA min (UI/mL)
Médiane [5 <sup>ème</sup> - 95 <sup>ème</sup> percentiles]				
<b>Prévention des ETEV : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou</b>				
2,5 mg 2x/j	77 [41 - 146]	51 [23 - 109]	1,3 [0,67 - 2,4]	0,84 [0,37 - 1,8]
<b>Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV</b>				
2,5 mg 2x/j*	123 [69 - 221]	79 [34 - 162]	1,8 [1,0 - 3,3]	1,2 [0,51 - 2,4]
5 mg 2x/j	171 [91 - 321]	103 [41 - 230]	2,6 [1,4 - 4,8]	1,5 [0,61 - 3,4]
<b>Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP</b>				
2,5 mg 2x/j	67 [30 - 153]	32 [11 - 90]	1,0 [0,46 - 2,5]	0,49 [0,17 - 1,4]
5 mg 2x/j	132 [59 - 302]	63 [22 - 177]	2,1 [0,91 - 5,2]	1,0 [0,33 - 2,9]
10 mg 2x/j	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 du tableau de réduction de dose comme mentionné dans la Figure 2

## Population pédiatrique

Les études pédiatriques sur apixaban ont utilisé le test STA® Liquid Anti Xa. Les résultats de ces études indiquent que la relation linéaire entre la concentration d'apixaban et l'activité anti Facteur Xa (AXA) est cohérente avec la relation précédemment documentée chez les adultes. Cela étaye le mécanisme d'action documenté d'apixaban en tant qu'inhibiteur sélectif du FXa. Le tableau 4 présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et AXA attendues pour chaque étude pédiatrique.

Tableau 4

### Exposition à apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Facteur Xa attendues dans la population pédiatrique

	apixaban Cmaxss (ng/mL)	apixaban Cminss (ng/mL)	apixaban AXA max (ng/mL)	apixaban AXA min (ng/mL)
Moyenne géométrique [%CV]				
<b>Paliers de poids allant de 9 à ≥ 35 kg dans l'étude CV185155</b>				
Expositions obtenues en utilisant le schéma posologique pédiatrique comparables à celles observées chez les adultes ayant reçu une dose de 2,5 mg deux fois par jour	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
<b>Paliers de poids allant de 6 à ≥ 35 kg dans l'étude CV185362</b>				
Expositions obtenues en utilisant le schéma posologique pédiatrique comparables à celles observées chez les adultes ayant reçu une dose de 5 mg deux fois par jour	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
<b>Paliers de poids allant de 6 à ≥ 35 kg dans l'étude CV185325</b>				
Expositions obtenues en utilisant le schéma posologique pédiatrique comparables à celles observées chez les adultes ayant reçu une dose de 5 mg deux fois par jour	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]

## 14. Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Chez les patients présentant des antécédents de thrombose et un syndrome des antiphospholipides (SAPL), l'utilisation des Anticoagulants Oraux (AOD) y compris apixaban n'est pas recommandée en raison d'une possible augmentation du risque de récurrence d'évènement thrombotique comparé à la warfarine.

La poursuite d'un traitement par apixaban doit être réévaluée et un traitement de relai avec une autre classe d'anticoagulant doit être envisagé.

## 15. Références

1. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 2,5 mg comprimés pelliculés Résumé des caractéristiques du produit.
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 5 mg comprimés pelliculés Résumé des caractéristiques du produit.
3. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 0,15 mg granulés en gélules à ouvrir Résumé des caractéristiques du produit.
4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 0,5 mg granulés enrobés en sachet Résumé des caractéristiques du produit.
5. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 1,5 mg granulés enrobés en sachet Résumé des caractéristiques du produit.
6. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. ELIQUIS® 2 mg granulés enrobés en sachet Résumé des caractéristiques du produit.
7. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669-76.

Pour une information complète, vous pouvez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en consultant la base de données publique des médicaments sur le lien internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou en scannant le QR code ci-dessous :



Pour plus d'information sur l'utilisation d'ELIQUIS<sup>®</sup>, vous pouvez consulter :

- Le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>
- Ou contacter le service d'Information Médicale de Bristol-Myers Squibb au : 01 58 83 84 96 ou par e-mail à l'adresse suivante : [infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)

Bristol-Myers Squibb (ainsi que son prestataire en charge de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion du médicament, agissant en qualité de sous-traitant) et Pfizer, agissant en qualité de responsables de traitement, utilisent vos données à caractère personnel afin de vous envoyer ce document ou de solliciter votre participation à un évènement. Ce traitement se fonde sur l'intérêt légitime de chacune des sociétés d'interagir avec les professionnels de santé, votre consentement, et le cas échéant sur le respect de leurs obligations légales (Loi relative à l'Encadrement des avantages et Transparence notamment). Ces informations seront partagées avec les prestataires intervenant dans l'organisation de l'évènement, ainsi qu'avec les prestataires de services informatiques éventuellement situés en dehors de l'Union Européenne. Tout transfert vers des pays n'accordant pas un niveau suffisant de protection des données à caractère personnel sera effectué conformément à la réglementation applicable et des mesures de protection adéquates seront mises en place. En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 Mai 1978 modifiée, vous disposez, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à vos données personnelles ainsi que le droit de vous les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, et de demander à ce que vos données soient rectifiées, complétées ou effacées. Vous disposez également du droit de vous opposer ou de limiter le traitement de vos données personnelles. Ces droits s'exercent par écrit auprès des deux sociétés aux adresses suivantes :

– BMS : [EUDPO@BMS.com](mailto:EUDPO@BMS.com). Pour en savoir plus sur la manière dont BMS traite vos données à caractère personnel : <https://www.bms.com/fr/privacy-policy>

– Pfizer : <https://www.pfizer.fr/contact> 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris. Pour en savoir plus sur la manière dont Pfizer traite vos données à caractère personnel : <https://privacycenter.pfizer.com/fr/hcp>

En application de la Charte de l'information promotionnelle, tout commentaire relatif aux pratiques d'information promotionnelle peut être adressé aux Pharmaciens Responsables de Bristol-Myers Squibb et Pfizer

Pfizer, Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue – 75014 Paris – 433 623 550 RCS Paris. SIREN 433 623 550. SIRET 433 623 550 00020. N°TVA Intracommunautaire FR 73 433 623 550. Locataire gérant de Pfizer Holding France. Bristol- Myers Squibb au capital de 86 013 674,01 euros. Siège social 3 rue Joseph Monier – 92500 Rueil Malmaison RCS 562 011 742 Nanterre. Tous droits réservés.

