DENOMINATION DU MEDICAMENT : ELIXTRA 5 mg, comprimé pelliculé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un comprimé pelliculé :

Substance active : Apixaban..... 2,5 mg. *Excipients :* Lactose Anhydre, Cellulose microcristalline PH102, Croscarmellose sodique, Laurylsulfate de sodium, Stearate de magnésium, Opadry II pink. *Excipients à effet notoire* : Lactose.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé rose.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, Inhibiteurs directs du Facteur Xa, code ATC : B01AF02.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

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

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

Posologie et mode d'administration

Posologie : *Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)* **:** La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour. *Diminution de dose* : La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Le traitement doit être poursuivi à long-terme. *Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV)* : La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur

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

Tableau 1 :

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

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. *Oubli d'une dose :* En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre ELIXTRA immédiatement et poursuivre son traitement comme avant, avec deux prises quotidiennes. *Relais de traitement :* Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à ELIXTRA (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. *Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par ELIXTRA :* Lors du passage d'un traitement par anti-vitamine K (AVK) à ELIXTRA, le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par ELIXTRA doit débuter dès que l'International Normalised Ratio (INR) est < 2. *Relais d'ELIXTRA par un AVK* : Lors du passage d'ELIXTRA à un traitement par AVK, le traitement par ELIXTRA doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'ELIXTRA et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'ELIXTRA. La co-administration d'ELIXTRA et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. *Insuffisance rénale* : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, les recommandations suivantes s'appliquent :· pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

· pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent :· pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), l'apixaban sera utilisé avec précaution ; · pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ou chez les patients dialysés. L'apixaban n'est donc pas recommandé. *Insuffisance hépatique :* ELIXTRA est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase [ALAT]/aspartate aminotransférase [ASAT] > 2 × LSN) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant l'instauration du traitement par ELIXTRA, la fonction hépatique doit être évaluée. *Poids corporel :* tETEV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de réduction de dose sont atteints. *Sexe :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. *Sujets âgés :* tETEV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de réduction de dose sont atteints. *Patients subissant une ablation par cathéter (FANV) :* Les patients peuvent continuer à utiliser l'apixaban lors d'une ablation par cathéter. *Patients bénéficiant d'une cardioversion* : L'apixaban peut être instauré ou poursuivi chez les patients atteints de FANV nécessitant une cardioversion. Chez les patients non préalablement traités par anticoagulants, l'exclusion du thrombus auriculaire gauche utilisant une approche par imagerie guidée (par exemple, une échocardiographie transœsophagienne [ETO] ou une tomodensitométrie [TDM]) avant la cardioversion doit être envisagée, conformément aux directives médicales établies. Pour les patients débutant un traitement par apixaban, 5 mg

doivent être administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion afin de garantir une anticoagulation adéquate. Le schéma posologique doit être réduit à 2,5 mg d'apixaban administrés deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) si le patient répond aux critères de réduction de dose. Si une cardioversion est nécessaire avant l'administration de 5 doses d'apixaban, une dose de charge de 10 mg doit être administrée, suivie de 5 mg deux fois par jour. Le schéma posologique doit être réduit à une dose de charge de 5 mg suivie de 2,5 mg deux fois par jour si le patient répond aux critères de réduction de dose. L'administration de la dose de charge doit être administrée au moins 2 heures avant la cardioversion. Pour tous les patients subissant une cardioversion, la confirmation que le patient a pris l'apixaban tel que prescrit doit être obtenue avant la cardioversion. Les décisions concernant l'instauration et la durée du traitement doivent prendre en compte les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients subissant une cardioversion. *Patients atteints de FANV et d'un syndrome coronaire aigu (SCA) et/ou ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) :* L'expérience du traitement par apixaban à la dose recommandée pour les patients atteints de FANV en association avec des agents anti plaquettaires est limitée chez les patients présentant un SCA et/ou ayant subi une ICP après hémostase. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de l'apixaban chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration : Voie orale. ELIXTRA doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'ELIXTRA peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, du dextrose 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'ELIXTRA peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 mL d'eau ou dans du dextrose à 5 %, et immédiatement administrés par sonde nasogastrique. Les comprimés écrasés d'ELIXTRA sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme et la compote de pomme pour une durée de 4 heures maximum.

Contre-indications : · Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. · Saignement évolutif cliniquement significatif. · Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. · Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif de saignement majeur. Ceci peut inclure : 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. · Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants ; par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement 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 pour une fibrillation atriale.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique : Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par ELIXTRA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de saignement. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par ELIXTRA 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 en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques ; par exemple, en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. Un agent permettant d'inverser l'activité de l'anti-Facteur Xa d'apixaban est disponible. **Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase** Compte tenu de la majoration du risque hémorragique, un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué. L'utilisation concomitante d'ELIXTRA et d'agents antiagrégants plaquettaires augmente le risque de saignement. Des précautions doivent être prises si les patients sont traités simultanément par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique. Après une intervention chirurgicale, l'administration concomitante d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et d'ELIXTRA n'est pas recommandée. Chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par des antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être effectuée avant d'associer ce type de traitement avec ELIXTRA. Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque de saignement majeur sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an, et a majoré le risque de saignement sous warfarine de 2,7 % par an à 4,6 %

par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire concomitante a été limitée (2,1 %). Une étude clinique a été menée pendant 6 mois chez des patients atteints de fibrillation atriale présentant un SCA et/ou ayant subi une ICP, et traités par un inhibiteur du P2Y12, avec ou sans AAS, et par un anticoagulant oral (apixaban ou AVK). L'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque de saignement majeur ou NMCP (non majeur cliniquement pertinent) selon la définition de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*) de 16,4 % par an à 33,1 % par an chez les patients traités par apixaban. Au cours d'une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu sans fibrillation atriale, présentant de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par l'AAS ou l'association de l'AAS et du clopidogrel, une augmentation significative du risque de saignement majeur selon la définition de l'ISTH a été observée avec l'apixaban (5,13 % par an) par rapport au placebo (2,04 % par an). **Utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus :** Il n'existe qu'une très faible expérience de l'utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus chez les patients recevant l'apixaban. **Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques :** La sécurité et l'efficacité d'ELIXTRA n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, atteints ou non de fibrillation atriale. Par conséquent, l'utilisation d'ELIXTRA n'est pas recommandée chez ces patients. **Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides** Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) y compris l'apixaban ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K. **Interventions chirurgicales et procédures invasives :** ELIXTRA doit être interrompu au moins 48 heures avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un risque de saignement modéré ou très élevé. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles la probabilité d'un saignement cliniquement significatif ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque de saignement serait inacceptable. ELIXTRA doit être interrompu au moins 24 heures avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un faible risque de saignement. Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles tout saignement susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlé. 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 de saignement. Ce risque de saignement doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention. Après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, le traitement par ELIXTRA doit être repris dès que possible, si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie. Pour les patients subissant une ablation par cathéter pour fibrillation atriale, le traitement par apixaban ne doit pas être interrompu. **Interruption temporaire :** L'interruption d'un traitement anticoagulant, notamment par apixaban, en raison d'un saignement actif, d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive programmée, expose les patients à une majoration du risque de thrombose. Les interruptions de traitement doivent être évitées, et dans le cas où une anticoagulation par ELIXTRA doit être suspendue temporairement, quelle que soit la raison, le traitement doit être repris dès que possible. **Patients présentant une EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :** L'apixaban n'est pas recommandé en tant qu'alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, puisque la sécurité et l'efficacité de l'apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques. **Patients atteints de cancer évolutif :** L'efficacité et la sécurité de l'apixaban dans le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV) n'ont pas été établies chez les patients atteints de cancer évolutif. **Patients présentant une insuffisance rénale :** Des données cliniques limitées indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), ce qui peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de leur récidive (tETEV), l'apixaban devra être utilisé avec précaution chez les patients 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 chez les patients atteints de FANV, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) et les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. En raison de l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ou chez les patients dialysés, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. **Patients âgés :** Un âge avancé peut augmenter le risque hémorragique. Par ailleurs, l'administration concomitante d'ELIXTRA et d'AAS chez les patients âgés doit être effectuée avec prudence en raison du

risque de saignement potentiellement accru. **Poids corporel :** Un faible poids corporel (< 60 kg) peut augmenter le risque hémorragique. **Patients présentant une insuffisance hépatique** ELIXTRA est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 × LSN ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 5.2). Avant l'instauration du traitement par ELIXTRA, la fonction hépatique doit être évaluée. **Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp)** L'utilisation d'ELIXTRA n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir). Ces médicaments peuvent multiplier l'exposition à l'apixaban par 2, ou plus en présence de facteurs additionnels qui augmentent l'exposition à l'apixaban (par exemple, insuffisance rénale sévère). **Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp :** L'utilisation concomitante d'apixaban et d'inducteurs 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 l'apixaban. Dans une étude clinique chez des patients présentant une fibrillation atriale, une diminution de l'efficacité et un risque accru de saignement ont été observés lors de la co-administration d'apixaban avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à l'apixaban administré seul. Chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, les recommandations suivantes s'appliquent : · pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP, l'apixaban doit être utilisé avec précaution; · pour le traitement de la TVP et de l'EP, l'apixaban ne doit pas être utilisé, l'efficacité pouvant être compromise. **Paramètres biologiques :** Les paramètres de la coagulation [par exemple, temps de prothrombine (TQ), INR et temps de céphaline activé (TCA)] sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action de l'apixaban. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. **Informations concernant les excipients :** ELIXTRA 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. ELIXTRA contient moins de 1 mmol de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp : La co-administration d'apixaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une augmentation de 2 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la C_{max} de l'apixaban. L'utilisation d'ELIXTRA n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir). Les substances actives qui ne sont pas considérées comme des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple, amiodarone, clarithromycine, diltiazem, fluconazole, naproxène, quinidine, vérapamil) devraient augmenter la concentration plasmatique de l'apixaban de façon moins marquée. Aucun ajustement posologique de l'apixaban n'est nécessaire en cas de co-administration avec des agents qui ne sont pas des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp. Par exemple, le diltiazem (360 mg une fois par jour), considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un faible inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la C_{max} de l'apixaban. L'administration de naproxène (500 mg en dose unique), un inhibiteur de la P-gp mais pas du CYP3A4, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'apixaban. La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), un inhibiteur de la P-gp et un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation respectivement de 1,6 fois et de 1,3 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'apixaban. **Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp :** La co-administration 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. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. Aucun ajustement posologique d'apixaban n'est nécessaire en cas de traitement concomitant avec de tels médicaments ; cependant, chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'apixaban doit être utilisé avec précaution pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour la prévention de

l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, et pour la prévention de la récidive de la TVP et de l'EP. L'apixaban n'est pas recommandé pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'efficacité pouvant être compromise. **Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, ISRS/IRSN et AINS :** Compte tenu du risque de saignement accru, un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant est contre-indiqué sauf dans des circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant, lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée au cours de l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale. Après administration combinée d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et d'apixaban (5 mg en dose unique), un effet cumulatif sur l'activité anti-Facteur Xa a été observé. Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique évidente n'a été observée lors de la co-administration de 325 mg une fois par jour d'AAS et d'apixaban. La co-administration d'apixaban et de clopidogrel (75 mg une fois par jour) ou la co-administration d'apixaban, de 75 mg de clopidogrel et de 162 mg d'AAS une fois par jour ou de prasugrel (60 mg suivis de 10 mg une fois par jour) dans les études de phase I n'a pas montré d'augmentation notable du temps de saignement, ni d'inhibition supplémentaire de l'agrégation plaquettaire, par rapport à l'administration d'antiagrégants plaquettaires sans apixaban. Les augmentations des tests de la coagulation (TQ, INR et TCA) ont été conformes à celles observées avec l'apixaban seul. L'administration de naproxène (500 mg), un inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation respectivement de 1,5 fois et de 1,6 fois des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} d'apixaban. En regard, des augmentations des paramètres de la coagulation ont été observées avec l'apixaban. Aucune modification de l'effet du naproxène sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique n'a été observée, et aucune prolongation cliniquement pertinente du temps de saignement n'a été observée après l'administration concomitante d'apixaban et de naproxène. En dépit de ces observations, il se peut que des individus présentent une réponse pharmacodynamique plus prononcée lors d'une co-administration d'antiagrégants plaquettaires et d'apixaban. ELIXTRA doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des ISRS/IRSN, des AINS, l'AAS et/ou des inhibiteurs du P2Y12 car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement. Il n'existe qu'une expérience limitée de co-administration avec d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, le dipyridamole, le dextran ou la sulfinpyrazone) ou des agents thrombolytiques. Etant donné que de tels agents augmentent le risque de saignement, la co-administration de ces produits avec ELIXTRA n'est

pas recommandée. **Autres traitements concomitants :** Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration d'apixaban et d'aténolol ou de famotidine. La co-administration d'apixaban 10 mg et d'aténolol 100 mg n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Après administration simultanée de ces deux médicaments, l'ASC moyenne et la C_{max} moyenne de l'apixaban ont été inférieures de 15 % et 18 % à celles observées quand l'apixaban est administré seul. L'administration d'apixaban 10 mg et de famotidine 40 mg n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} de l'apixaban. **Effets de l'apixaban sur d'autres médicaments :** Les études *in vitro* conduites sur l'apixaban n'ont montré aucun effet inhibiteur de l'activité des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 (CI50 > 45 µM) et un faible effet inhibiteur de l'activité du CYP2C19 (CI50 > 20 µM) à des concentrations significativement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients. L'apixaban n'a pas entraîné d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 à une concentration atteignant jusqu'à 20 µM. C'est pourquoi l'apixaban ne devrait pas altérer la clairance métabolique de médicaments co-administrés et métabolisés par ces enzymes. L'apixaban n'est pas un inhibiteur significatif de la P-gp. Dans les études conduites chez des volontaires sains, tel que décrit ci-dessous, l'apixaban n'a pas altéré de manière significative les pharmacocinétiques de la digoxine, du naproxène, ou de l'aténolol. *Digoxine* **:** La co-administration d'apixaban (20 mg une fois par jour) et de digoxine (0,25 mg une fois par jour), un substrat de la P-gp, n'a pas affecté l'ASC ou la C_{max} de la digoxine. Ainsi, l'apixaban n'inhibe pas le transport de substrat de la P-gp. *Naproxène* **:** La co-administration de doses uniques d'apixaban (10 mg) et de naproxène (500 mg), un AINS couramment utilisé, n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la C_{max} du naproxène. *Aténolol* La co-administration d'une dose unique d'apixaban (10 mg) et d'aténolol (100 mg), un bêta-bloquant courant, n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'aténolol. **Charbon activé :** L'administration de charbon activé réduit l'exposition à l'apixaban.

Grossesse et allaitement

Grossesse : L'utilisation d'apixaban pendant la grossesse n'est pas recommandée. **Allaitement :** Une décision doit être prise concernant la poursuite de l'allaitement ou l'interruption/la suspension du traitement par apixaban.

Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

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

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

Tableau 2

Classe de systèmes d'organes	**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)**	**Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)**
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	Fréquent	Fréquent
Thrombopénie	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent*
Affections du système nerveux		
Hémorragie cérébrale†	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires		
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires		
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie intra-abdominale	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Epistaxis	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)**	**Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)**
Hémorragie du tractus respiratoire	Rare	Rare
Affections gastro-intestinales		
Nausées	Fréquent	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie buccale	Peu fréquent	Fréquent
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale, saignement gingival	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires		
Anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine	Peu fréquent	Peu fréquent
Elévation de la gamma-glutamyltransférase	Fréquent	Fréquent
Elévation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)**	**Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)**
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Hémorragie musculaire	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Hématurie	Fréquent	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein		
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Saignement au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Investigations		
Sang occulte positif	Peu fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Contusion	Fréquent	Fréquent
Hémorragie post-procédurale (y compris hématome post-procédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire	Peu fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)	Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP (tETEV)
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Peu fréquent

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

† Le terme « hémorragie cérébrale » inclut l'ensemble des hémorragies intracrâniennes ou intraspinales (par exemple, AVC hémorragique ou hémorragies du putamen, cérébelleuses, intraventriculaires, ou subdurales). L'utilisation d'apixaban peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) – Site internet : www.pharmacovigilance.rns.tn

Surdosage

Un surdosage d'apixaban peut entraîner une augmentation du risque de saignement. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'instauration 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. L'hémodialyse diminue de 14 % l'ASC de l'apixaban chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT) 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation : 24 mois. **Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Plaquettes thermoformées Alu-PVC/PVDC transparent. Boîtes de 20 & 60 comprimés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : OPALIA PHARMA S.A (RECORDATI GROUP)**, Zone industrielle KALAAT EL ANDALOUS, 2022 Ariana, Tunisie. Tél. : (+216) 70 55 90 64. Fax. : (+216) 70 55 90 61**. NUMERO(S)**

D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Boite de 20 : AMM N°902 424 2**.** Boite de 60 : AMM N° : 902 424 4. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Mai 2021. **PRESCRIPTION ET DELIVRANCE :** Tableau A / Liste I – uniquement sur ordonnance