MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]ACH-APIXABAN

Comprimés d'apixaban

2,5 mg et 5 mg

Anticoagulant

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale :
le 23 avril 2019

Date de révision :
le 17 juillet 2025

N[o] de contrôle : 295372

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....21
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....28
SURDOSAGE.....35
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....36
STABILITÉ ET CONSERVATION.....41
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....42
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....42

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....43
ESSAIS CLINIQUES.....44
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....79
TOXICOLOGIE.....79
RÉFÉRENCES.....81

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....82

[Pr]ACH-APIXABAN

Comprimés d'apixaban

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients
Orale	Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg	Lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer rouge (comprimés à 5 mg) et oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ACH-APIXABAN (apixaban) est indiqué pour :

- la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les adultes qui ont subi une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou;
- la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire;
- le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]) et la prévention des récidives de TVP et d'EP.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Des patients de 65 ans ou plus ont participé aux études cliniques sur la prévention de la TEV, la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire, le traitement de la TVP et de l'EP, et la prévention des récidives de TVP et d'EP (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION *et* ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'apixaban n'ont pas été établies chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas approuvé une indication pour cette population. Des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques ont été obtenues à la suite de l'administration d'une dose unique à des enfants (âgés de 28 jours à < 18 ans) dans le cadre d'une étude (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

CONTRE-INDICATIONS

- Hémorragie évolutive d'importance clinique, p. ex., une hémorragie gastro-intestinale;
- Lésions ou affections s'accompagnant d'un risque accru d'hémorragie d'importance clinique, p. ex., un infarctus cérébral récent (ischémique ou hémorragique), un ulcère gastroduodénal évolutif ayant récemment saigné ou une atteinte acquise ou spontanée de l'hémostase;
- Atteinte hépatique s'associant à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique);
- Traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 **et** de la glycoprotéine P (P-gp), p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.) (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, *et* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp);
- Traitement concomitant par un autre anticoagulant comme :
    - l'héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux,
    - les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine,
    - les dérivés des héparines, tels que le fondaparinux, et
    - les anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban, sauf en situation de substitution de traitement (passage de l'apixaban à un autre traitement ou l'inverse).
- Hypersensibilité à ACH-APIXABAN ou à l'un des ingrédients du produit (*voir la section* PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT *pour connaître la liste complète des ingrédients*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'INTERRUPTION PRÉMATURÉE DE N'IMPORTE QUEL TRAITEMENT ANTICOAGULANT, Y COMPRIS CELUI PAR ACH-APIXABAN, AUGMENTE LE RISQUE DE MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES.

Afin de réduire ce risque, envisager de recourir à un autre anticoagulant si le traitement par ACH-APIXABAN est interrompu pour une autre raison qu'un saignement pathologique ou la fin du traitement prescrit.

Les mises en garde et précautions sont énumérées ci-dessous.

Hémorragies

La possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lorsqu'on évalue l'état d'un patient qui est sous anticoagulothérapie. Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants, ACH-APIXABAN doit être administré avec prudence dans les circonstances associées à un risque accru d'hémorragie. Des hémorragies peuvent se produire n'importe où dans l'organisme pendant le traitement par ACH-APIXABAN. Une chute inexpliquée du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite ou de la tension artérielle commande la recherche d'un foyer hémorragique. Il faut informer les patients des signes et des symptômes d'une hémorragie, et leur expliquer qu'ils doivent les signaler sans délai ou se rendre au service des urgences.

Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie ne doivent pas recevoir ACH-APIXABAN (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS).

En cas d'hémorragie grave, on doit interrompre le traitement par ACH-APIXABAN et chercher rapidement la source du saignement.

Une surveillance clinique étroite (visant à détecter tout signe de saignement ou d'anémie) est recommandée tout au long du traitement. On peut notamment chercher des signes évidents de saignement (p. ex., hématomes, épistaxis ou hypotension), vérifier la présence de sang occulte dans les selles ou mesurer le taux d'hémoglobine pour déceler toute baisse notable de celui-ci, en particulier si d'autres facteurs ou affections généralement liés à une augmentation du risque d'hémorragie sont également présents (voir le tableau 1 ci-après).

Tableau 1 – Facteurs qui accroissent le risque d'hémorragie

Facteurs faisant augmenter les concentrations plasmatiques d'apixaban	Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [$ClCr_e$] < 30 mL/min)
	Traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 **et** de la P-gp
Interactions pharmacodynamiques	AINS
	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'AAS, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
Maladies ou interventions entraînant un risque accru d'hémorragie	Trouble hémorragique congénital ou acquis
	Thrombocytopénie ou trouble de la fonction plaquettaire
	Hypertension artérielle grave non maîtrisée
	Maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive
	Hémorragie digestive récente
	Hémorragie intracrânienne récente
	Anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales
	Chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique récente

	Bronchiectasies ou antécédents d'hémorragie pulmonaire
Autres	Âge > 75 ans

L'administration concomitante d'ACH-APIXABAN avec des médicaments qui influent sur l'hémostase augmente le risque de saignement. La prudence est de mise chez les patients traités en concomitance par des médicaments ayant un effet sur l'hémostase, tels que les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'emploi concomitant d'AAS ou d'un traitement antiplaquettaire double avec ACH-APIXABAN ou la warfarine accroît le risque d'hémorragie grave chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire. Les autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que le prasugrel et le ticagrélor, n'ont pas été étudiés en association avec apixaban et ne sont donc **pas** recommandés comme traitements concomitants (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et dont l'état nécessite un traitement antiplaquettaire simple ou double, il faut soupeser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement par ACH-APIXABAN avant de le prescrire en concomitance avec le traitement antiplaquettaire.

Chez des patients à risque élevé ayant présenté une thrombose coronarienne aiguë, l'administration de 5 mg d'apixaban 2 f.p.j. comme médicament d'appoint au traitement antiplaquettaire standard a entraîné une hausse notable des hémorragies (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu).

L'emploi de thrombolytiques doit généralement être évité durant un infarctus du myocarde aigu ou un AVC aigu chez les patients recevant de l'apixaban, car ils peuvent accroître le risque d'hémorragie grave.

Affections cardiovasculaires

Patients ayant une maladie valvulaire

L'innocuité et l'efficacité d'apixaban n'ont pas été évaluées chez des patients porteurs de prothèses valvulaires ou ayant une maladie cardiaque d'origine rhumatismale modifiant l'hémodynamie de manière notable, notamment la sténose mitrale. Aucune donnée n'indique qu'ACH-APIXABAN à 5 mg 2 f.p.j. ou à 2,5 mg 2 f.p.j. offre une anticoagulation adéquate chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, en présence ou non de fibrillation auriculaire.
L'emploi d'ACH-APIXABAN n'est donc pas recommandé dans un tel contexte.

Il est à noter que, dans le cadre de l'essai ARISTOTLE, qui visait à comparer apixaban et la warfarine dans la prévention de l'AVC chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, 18 % des patients présentaient d'autres maladies valvulaires comme une sténose aortique, une régurgitation aortique et/ou une régurgitation mitrale. Dans l'essai AVERROES, qui visait également à évaluer apixaban chez des patients ayant une fibrillation auriculaire, mais cette fois, en comparaison avec l'AAS, 23 % des patients avaient d'autres maladies valvulaires de natures similaires à celles décrites ci-dessus pour l'essai ARISTOTLE.

Interactions médicamenteuses

Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la glycoprotéine P (P-gp)

L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a multiplié par 2 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban. L'emploi d'ACH-APIXABAN est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 **et** de la P-gp, p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.) (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS). Ces médicaments peuvent multiplier par deux l'exposition à l'apixaban (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp).

Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp (inducteurs)

L'utilisation concomitante d'ACH-APIXABAN et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. rifampine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) réduit l'exposition à l'apixaban. Il faut donc éviter d'administrer ACH-APIXABAN en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp étant donné que l'efficacité d'ACH-APIXABAN pourrait s'en trouver réduite (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp). Paradoxalement, une augmentation des saignements a été notée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire qui prenaient des inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec de l'apixaban ou de la warfarine (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp, Tableau 10).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

ACH-APIXABAN est contre-indiqué dans les cas d'hépatopathie s'accompagnant de coagulopathie et d'un risque d'hémorragie d'importance clinique (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS). ACH-APIXABAN n'est pas recommandé dans les cas d'insuffisance hépatique grave (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique). ACH-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child Pugh) (*voir la section* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Dans les essais cliniques, on a exclu les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques anormalement élevé (ALAT/ASAT à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubinémie égale ou supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Par conséquent, ACH-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Considérations en contexte opératoire ou périopératoire

Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants, les patients sous ACH-APIXABAN qui subissent une intervention chirurgicale ou toute autre intervention effractive sont exposés à un risque accru d'hémorragie. Dans de telles circonstances, l'arrêt temporaire du traitement par ACH-APIXABAN peut être nécessaire.

Phase préopératoire

Si une intervention chirurgicale ou une autre intervention effractive est requise, le traitement par ACH-APIXABAN doit être interrompu au moins 24 heures avant celle-ci dans la mesure du possible, selon le jugement clinique du médecin, en raison d'un risque accru d'hémorragie. Si l'intervention ne peut être retardée, le risque d'hémorragie doit être évalué en regard de l'urgence de l'intervention. On ne possède que peu de données chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie ou subissant une intervention chirurgicale majeure nécessitant une hémostase complète, mais on recommande d'interrompre le traitement par ACH-APIXABAN au moins 48 heures avant l'intervention chirurgicale dans de tels cas, en tenant compte des circonstances cliniques. Après une chirurgie ou une procédure interventionnelle, le traitement par ACH-APIXABAN doit être réinstauré dès que l'hémostase est adéquate.

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire péri-opératoires

Quand on procède à une anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) ou à une ponction lombaire chez un patient qui reçoit un antithrombotique pour la prévention des complications thromboemboliques, il y a un risque d'hématome péridural ou rachidien pouvant entraîner une atteinte neurologique de longue durée ou une paralysie permanente.

L'utilisation d'un cathéter à demeure et l'administration concomitante de médicaments qui influent sur l'hémostase augmentent encore davantage le risque d'hématome péridural ou rachidien. Par conséquent, les cathéters périduraux ou intrathécaux doivent être retirés au moins cinq heures avant l'administration de la première dose d'ACH-APIXABAN. Le risque pourrait également être plus grand à la suite d'une ponction rachidienne ou péridurale traumatique ou répétée. En cas de ponction traumatique, il faut retarder de 24 heures l'administration d'ACH-APIXABAN.

Il faut surveiller fréquemment les patients ayant subi une ponction péridurale et qui reçoivent ACH-APIXABAN afin de déceler tout signe ou symptôme d'atteinte neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse dans les jambes, et dysfonctionnement intestinal ou vésical). Si de tels signes et symptômes sont notés, un diagnostic et un traitement immédiats s'imposent.

Le médecin doit peser les bienfaits et les risques d'une intervention sous anesthésie neuraxiale chez les patients qui sont sous anticoagulothérapie ou que l'on prévoit mettre sous anticoagulothérapie à des fins de thromboprophylaxie et ne doit employer ACH-APIXABAN que si les bienfaits de ce traitement surpassent clairement les risques possibles de celui-ci. On ne doit pas retirer un cathéter épidural dans les 24 heures suivant la dernière administration d'ACH-APIXABAN.

Période suivant l'intervention

Après une intervention chirurgicale ou une autre intervention effractive, le traitement par ACH-APIXABAN doit être réinstauré dès que l'hémostase est adéquate et que la situation clinique le permet afin d'éviter que le risque de thrombose augmente inutilement.

<u>Fonction pulmonaire</u>

Il est **déconseillé** d'utiliser l'apixaban comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'EP dont l'état hémodynamique est instable ou qui sont susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, parce que

l'efficacité et l'innocuité d'apixaban n'ont pas été établies chez ces patients.

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

L'emploi d'anticoagulants oraux directs (AOD), y compris ACH-APIXABAN, est déconseillé en présence d'antécédents de thrombose chez les patients ayant reçu un diagnostic de syndrome des antiphospholipides. Surtout dans le cas de patients triplement positifs (anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta-2 glycoprotéine I), l'utilisation d'AOD, par rapport aux antagonistes de la vitamine K, pourrait être associée à une augmentation du taux de récidive de manifestations thrombotiques. L'efficacité et l'innocuité d'apixaban chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides n'ont pas été établies.

Fonction rénale

Néphropathie liée aux anticoagulants

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas de néphropathie liée aux anticoagulants se manifestant par une insuffisance rénale aiguë chez des patients qui ont reçu ACH-APIXABAN. On recommande donc une surveillance étroite du patient, y compris de la fonction rénale, en cas d'anticoagulation excessive, de fonction rénale compromise et d'hématurie.

Insuffisance rénale

Il faut déterminer la clairance de la créatinine estimée ($ClCr_e$) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par ACH-APIXABAN (*voir la section* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

ACH-APIXABAN n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min ni chez les patients dialysés (*voir les sections* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance rénale, *et* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ni chez ceux dont la $ClCr_e$ est de 25 à 30 mL/min, sauf s'ils répondent à au moins deux (2) des critères de réduction de la dose : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL). En pareil cas, administrer une dose réduite d'apixaban, soit 2,5 mg 2 f.p.j. (*voir la section* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Chez les patients dont la $ClCr_e$ est de 15 à 24 mL/min, aucune recommandation posologique ne peut être faite, car les données cliniques sur ce type de patients sont très limitées.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas de données sur l'emploi de l'apixaban chez la femme enceinte. Les études menées chez

l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction. Néanmoins, l'utilisation de l'apixaban est déconseillée chez la femme enceinte.

Femmes qui allaitent
On ignore si l'apixaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Toutefois, les données actuelles indiquent qu'il est excrété dans le lait maternel chez l'animal. Chez les rates, certains paramètres étaient beaucoup plus élevés dans le lait maternel que dans le plasma maternel (rapports lait sur plasma pour l'ASC ~30, pour la C_{max} ~8).

Par conséquent, comme on ne peut exclure l'existence d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons, on doit choisir entre l'allaitement et le traitement par ACH-APIXABAN.

Patients subissant une chirurgie consécutive à une fracture de la hanche
Aucun essai clinique n'a été mené sur l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban chez les patients ayant subi une chirurgie consécutive à une fracture de la hanche. Par conséquent, l'emploi d'ACH-APIXABAN n'est pas recommandé chez ces patients.

Enfants (< 18 ans)
L'efficacité et l'innocuité d'apixaban n'ont pas été établies chez les enfants (voir la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Enfants); Santé Canada n'a donc pas approuvé une indication pour cette population. Au cours d'une étude, des données de nature pharmacocinétique et pharmacodynamique ont été obtenues à la suite de l'administration d'une dose unique d'apixaban à des sujets âgés de 28 jours à < 18 ans qui présentaient un risque de thrombose veineuse ou artérielle (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

- *Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou* : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées. Sur l'ensemble des patients qui ont participé aux études cliniques ayant porté sur l'emploi de l'apixaban pour la prévention de la TEV après une chirurgie orthopédique majeure (n=5924), 50 pour cent avaient 65 ans ou plus et 16 pour cent avaient 75 ans ou plus.
- *Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire* : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées, à moins qu'elles répondent aux critères de réduction de la dose (*voir la section* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). De tous les patients qui ont participé aux essais ARISTOTLE et AVERROES, environ 69 pour cent étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 32 pour cent étaient âgés de 75 ans ou plus.
- *Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP* : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées (≥ 75 ans). Cela dit, la prudence est de mise lorsque l'on prescrit ACH-APIXABAN à ces patients. De tous les patients qui ont participé aux études cliniques sur l'emploi de l'apixaban pour le traitement de la TEV et la prévention des récidives de TVP et d'EP (N = 7877), environ 35 % avaient 65 ans ou plus et 14 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

<u>Surveillance et épreuves de laboratoire</u>

Les effets pharmacodynamiques de l'apixaban reflètent son mode d'action, à savoir l'inhibition du facteur Xa. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban augmente le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA). En raison de leur manque de sensibilité, le TP et le TCA ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de l'apixaban.

Bien qu'ACH-APIXABAN entraîne une élévation du rapport international normalisé (RIN), laquelle varie selon le moment où la mesure est prise (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie), le RIN n'est pas une mesure valide pour évaluer l'activité anticoagulante d'ACH-APIXABAN (*voir aussi* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Passage d'ACH-APIXABAN à un AVK, Considérations pour la surveillance de l'activité de l'AVK par mesure du RIN durant le traitement par ACH-APIXABAN). Le RIN n'est calibré et validé que pour les antagonistes de la vitamine K (AVK) et ne doit pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris ACH-APIXABAN.

L'apixaban a une activité anti-Xa : d'après des données d'études cliniques, le dosage chromogénique selon la méthode Rotachrom® Heparin (dosage de l'activité anti-Xa) révèle en effet une réduction de l'activité enzymatique du facteur Xa sous l'effet de l'apixaban. Cette activité anti-Xa varie en fonction de la concentration plasmatique d'apixaban suivant une relation linéaire directe et étroite, et elle atteint son maximum en même temps que la concentration plasmatique de l'apixaban. De plus, cette relation linéaire s'observe dans un large éventail de doses. Les changements observés en fonction de la dose d'apixaban ou de sa concentration sont plus prononcés et moins variables dans les cas de la mesure de l'activité anti-Xa que dans celui des épreuves de coagulation standard comme le TP et le TCA (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Bien qu'il ne soit pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant d'ACH-APIXABAN dans la pratique clinique courante, il peut être approprié de le faire dans certaines situations peu fréquentes comme en cas de surdosage, d'hémorragie évolutive, d'intervention chirurgicale urgente ou de non-observance soupçonnée. Ainsi, le dosage anti-Xa quantitatif calibré peut aider à la prise de décisions éclairées dans de telles circonstances. *Voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Tableau 13, *pour connaître l'activité anti- Xa maximale et l'activité anti-Xa minimale prévues à l'état d'équilibre pour diverses indications et diverses doses d'apixaban.*

EFFETS INDÉSIRABLES

Apercu des effets indésirables du médicament

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

L'innocuité d'ACH-APIXABAN (apixaban) (2,5 mg 2 f.p.j.) a été évaluée dans une étude de phase II et trois études de phase III (ADVANCE 1, 2 et 3), auprès de 5924 patients qui ont été traités pendant un maximum de 38 jours après une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs (arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou).

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

L'innocuité d'ACH-APIXABAN a été évaluée dans les études ARISTOTLE et AVERROES auprès de 11 284 patients traités par l'apixaban à 5 mg 2 f.p.j. et de 602 patients traités par l'apixaban à 2,5 mg 2 f.p.j. Au total, pour les deux études, 9375 patients ont été exposés à l'apixaban pendant au moins 12 mois, et 3369 patients l'ont été pendant au moins 24 mois. Dans l'étude ARISTOTLE,

9088 patients ont été exposés à l'apixaban pendant une durée moyenne de 89,2 semaines, et 9052 patients ont été exposés à la warfarine dont la dose a été ajustée (RIN : 2,0 à 3,0) pendant une durée moyenne de 87,5 semaines. Dans l'étude AVERROES, 2798 patients ont été exposés à l'apixaban et 2780 ont été exposés à l'AAS pendant une durée moyenne approximative de 59 semaines dans les deux groupes de traitement.

Le taux global d'abandon du traitement en raison des effets indésirables du médicament a été de 1,8 % chez les patients recevant l'apixaban et de 2,6 % chez ceux recevant la warfarine dans l'étude ARISTOTLE. Dans l'étude AVERROES, les taux ont été de 1,5 % chez les patients recevant l'apixaban et de 1,3 % chez ceux recevant l'AAS.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

L'innocuité d'apixaban a été évaluée dans le cadre des études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT auprès de 2676 patients ayant été traités par apixaban à 10 mg, 2 f.p.j. pendant une période maximale de 7 jours, de 3359 patients ayant été traités par apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. et de 840 patients ayant été traités par apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j. Dans l'étude AMPLIFY, la durée moyenne de l'exposition à l'apixaban à 10 mg, 2 f.p.j., puis à l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. a été de 154 jours, et la durée moyenne de l'exposition à l'énoxaparine/la warfarine a été de 152 jours. Dans l'étude AMPLIFY-EXT, la durée moyenne de l'exposition à l'apixaban à 2,5 ou à 5 mg a été d'environ 330 jours et la durée moyenne de l'exposition au placebo s'est établie à 312 jours.

Hémorragies

L'hémorragie est l'effet indésirable d'apixaban le plus important. Des hémorragies de tous types ont été observées chez environ 12 % des patients traités par apixaban peu de temps après une arthroplastie de la hanche et chez environ 6 % des patients traités par apixaban après une arthroplastie du genou. Dans le traitement de longue durée par apixaban chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, des hémorragies de tous degrés de gravité sont survenues à un taux de 18 % par année dans le cadre de l'essai ARISTOTLE et à un taux de 11 % par année dans le cadre de l'étude AVERROES.

Des hémorragies majeures ou graves peuvent se produire et, quelle que soit leur source, elles peuvent entraîner des incapacités, menacer la vie ou même se solder par la mort.

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Dans les trois études de phase III, les hémorragies ont été évaluées dès l'administration à double insu de la première dose des médicaments à l'étude. Dans les études ayant comparé l'apixaban à l'énoxaparine à 40 mg une fois par jour, la première dose d'énoxaparine ou de placebo injectable était administrée de 9 à 15 heures avant la chirurgie; les hémorragies relevées pendant la période dite de traitement comprennent donc celles qui sont survenues avant la première dose d'apixaban, laquelle était administrée de 12 à 24 heures après la chirurgie. Par contre, les hémorragies relevées pendant la période dite de traitement postchirurgical ne comprennent que celles qui sont survenues à la suite de la première dose des médicaments administrée après la chirurgie. Or, dans ces deux études, plus de la moitié des hémorragies graves survenues dans le groupe sous apixaban se sont produites avant l'administration de la première dose d'apixaban.
Dans l'étude ayant comparé l'apixaban à prise orale et l'énoxaparine injectée toutes les 12 heures, la

première dose des médicaments à l'étude a été administrée de 12 à 24 heures après la chirurgie. Dans cette étude, la période de traitement et la période de traitement postchirurgical coïncident. Le tableau 2 montre les données concernant les hémorragies survenues pendant la période de traitement et la période de traitement postchirurgical dans les trois études.

Tableau 2 – Hémorragies survenues chez les patients subissant une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Paramètre – Hémorragies[a]	ADVANCE-3 Arthroplastie de la hanche		ADVANCE-2 Arthroplastie du genou		ADVANCE-1 Arthroplastie du genou	
	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale, 35 ± 3 jours	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. voie s.-c. 35 ± 3 jours	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale, 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j. voie s.-c. 12 ± 2 jours	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale, 12 ± 2 jours	Énoxaparine 30 mg toutes les 12 h voie s.-c. 12 ± 2 jours
	1re dose de 12 à 24 h après la chirurgie	1re dose de 9 à 15 h avant la chirurgie	1re dose de 12 à 24 h après la chirurgie	1re dose de 9 à 15 h avant la chirurgie	1re dose de 12 à 24 h après la chirurgie	1re dose de 12 à 24 h après la chirurgie
Patients traités	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508	n = 1596	n = 1588
Hémorragies durant la période de traitement[b]						
Graves	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)	11 (0,7 %)	22 (1,4 %)
Fatales	0	0	0	0	0	1 (< 0,1 %)
Graves + NGIC	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)	46 (2,9 %)	68 (4,3 %)
Toutes	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)	85 (5,3 %)	108 (6,8 %)
Hémorragies durant la période de traitement postchirurgical						
Graves	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)	11 (0,7 %)	22 (1,4 %)
Fatales	0	0	0	0	0	1 (< 0,1 %)
Graves + NGIC	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)	46 (2,9 %)	68 (4,3 %)
Toutes	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)	85 (5,3 %)	108 (6,8 %)

[a] Le saignement de la plaie chirurgicale comptait parmi les hémorragies prises en compte.

[b] Comprend les hémorragies qui sont survenues avant la prise de la première dose d'apixaban. NGIC = non graves, mais d'importance clinique; f.p.j. = fois par jour; s.c. = sous-cutanée.

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Les manifestations hémorragiques observées chez les patients ayant une fibrillation auriculaire sont présentées aux tableaux 3 et 4.

Tableau 3 – Manifestations hémorragiques* dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N=9088 n (%/année)	Warfarine N=9052 n (%/année)	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %)	Valeur *p*
Graves*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60-0,80)	< 0,0001
Fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
Graves + NGIC**	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61-0,75)	< 0,0001
Toutes	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68-0,75)	< 0,0001

Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plusieurs manifestations différentes.

* Les données comprennent les manifestations survenues pendant le traitement ainsi que dans les deux jours qui suivaient la fin du traitement. Évaluation au moyen d'analyses séquentielles de la supériorité pour que les erreurs de type I puissent être surveillées durant l'essai

** NGIC = non graves, mais d'importance clinique (saignement cliniquement manifeste qui ne satisfaisait pas aux conditions d'une hémorragie grave, mais qui a nécessité une hospitalisation, un traitement médical ou chirurgical supervisé par un médecin ou un changement du traitement antithrombotique)

Le traitement a été abandonné en raison de manifestations indésirables de type hémorragique par 1,7 % des patients qui recevaient l'apixaban et 2,5 % des patients qui prenaient la warfarine.

La fréquence rapportée des hémorragies digestives graves, y compris dans le tube digestif supérieur, le tube digestif inférieur et le rectum, a été de 0,8 % par année avec l'apixaban et de 0,9 % par année avec la warfarine.

Dans l'étude ARISTOTLE, le risque d'hémorragie grave était de 1,5 à 2 fois plus élevé chez les patients qui prenaient de l'aspirine en concomitance avec l'apixaban ou la warfarine que chez les patients qui ne prenaient pas d'aspirine. Comme les autres anticoagulants, ACH-APIXABAN doit être administré avec prudence aux patients qui prennent des agents antiplaquettaires en concomitance.

Tableau 4 – Manifestations hémorragiques* dans l'étude AVERROES

	Apixaban N=2798 n (%/année)	Aspirine N=2780 n (%/année)	RRI vs l'aspirine (IC à 95 %)	Valeur *p*
Graves*	45 (1,41)	20 (0,92)	1,54 (0,96-2,45)	0,0716
Fatales	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracrâniennes	11 (0,34)	11 (0,35)		
Graves + NGIC**	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07-1,78)	0,0144
Toutes	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10-1,53)	0,0017

Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plusieurs manifestations différentes.

*Les données comprennent les manifestations survenues pendant le traitement ainsi que dans les deux jours qui suivaient la fin du traitement chez les patients qui n'ont pas pris part à la phase de prolongation en mode ouvert.

** NGIC = non graves, mais d'importance clinique (saignement cliniquement manifeste qui ne satisfaisait pas aux conditions d'une hémorragie grave, mais qui a nécessité une hospitalisation, un traitement médical ou chirurgical supervisé par un médecin ou un changement du traitement antithrombotique)

Le traitement a été abandonné en raison de manifestations indésirables de type hémorragique par 1,5 % des patients qui recevaient l'apixaban et 1,3 % des patients qui prenaient l'AAS.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Les manifestations hémorragiques observées durant les études cliniques sur l'emploi de l'apixaban pour le traitement de la TEV et la prévention des récidives de TVP et d'EP sont répertoriées dans les tableaux 5 et 6 ci-après.

Dans l'étude AMPLIFY, 417 patients (15,6 %) traités par l'apixaban et 661 patients (24,6 %) traités par l'énoxaparine/la warfarine ont subi des effets indésirables de nature hémorragique. Le taux d'abandon motivé par des manifestations hémorragiques s'est chiffré à 0,7 % chez les patients sous apixaban et à 1,7 % chez les patients sous énoxaparine/warfarine.

Tableau 5 – Manifestations hémorragiques dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban	**Énoxaparine/ warfarine**	**Risque relatif (IC à 95%)**	**Valeur *p* pour la supériorité**
	N=2676 n (%)	**N=2689 n (%)**		
Graves	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17-0,55)	< 0,0001
NGIC†	103 (3,9)	215 (8,0)	0,48 (0,38-0,60)	
Graves + NGIC	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36-0,55)	
Mineures	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54-0,70)	
Tous types confondus	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53-0,66)	

† NGIC = non graves, mais d'importance clinique

Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plusieurs manifestations différentes.

Dans le cadre de l'étude AMPLIFY-EXT, des effets indésirables de nature hémorragique sont survenus chez 219 patients (13,3 %) traités par l'apixaban et chez 72 patients (8,7 %) ayant reçu le placebo. Le taux d'abandon motivé par des manifestations hémorragiques s'est établi à environ 1 % avec l'apixaban et à 0,4 % avec le placebo.

Tableau 6 – Manifestations hémorragiques dans l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risque relatif (IC à 95%)	
	à 2.5 mg (N=840) n (%)	**à 5.0 mg** (N=811) n (%)	(N=826)	**Apixaban à 2.5 mg** vs. Placebo	**Apixaban à 5.0 mg** vs. Placebo
Graves	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
NGIC†	25 (3.0)	34 (4.2)*	19 (2.3)	1.29 (0.72, 2.33)	1.82 (1.05, 3.18)
Graves + NGIC	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
Mineures	75 (8.9)	98 (12.1)*	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
Tous types confondus	94 (11.2)	121 (14.9)*	74 (9.0)	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)

* $p < 0,05$ vs placebo
† NGIC = non graves, mais d'importance clinique
Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plusieurs manifestations différentes.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Au total, 11 % des patients recevant 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou au cours de l'étude de phase II et des trois études de phase III sont énumérés dans le tableau 7.

Tableau 7 –Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou

	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale, n = 5924 (%)	**Énoxaparine 40 mg 1 f.p.j., voie s.-c. ou 30 mg toutes les 12 h, voie s.-c. n = 5904 (%)**
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausée	153 (2,6)	159 (2,7)
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémie (y compris anémie postopératoire et posthémorragique, et paramètres biologiques correspondants)	153 (2,6)	178 (3,0)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hémorragie (y compris hématome et hémorragie vaginale et urétrale)	67 (1,1)	81 (1,4)
LÉSION, INTOXICATION ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Contusion	83 (1,4)	115 (1,9)
Hémorragie postopératoire (y compris hématome postopératoire, hémorragie de la plaie, hématome au point de ponction d'un vaisseau et hémorragie au point d'insertion d'un cathéter)	54 (0,9)	60 (1,0)
TROUBLES HÉPATOBILIAIRES		
Hausse du taux de transaminases (y compris hausse du taux d'alanine aminotransférase et taux anormal d'alanine aminotransférase)	50 (0,8)	71 (1,2)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	47 (0,8)	69 (1,2)
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	38 (0,6)	65 (1,1)

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Les effets indésirables courants survenus chez des patients atteints de fibrillation auriculaire sont énumérés dans le tableau 8 ci-après.

Tableau 8 – Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients atteints de fibrillation auriculaire dans les études ARISTOTLE et AVERROES				
	ARISTOTLE		**AVERROES**	
	Apixaban N = 9088 n (%)	**Warfarine N = 9052 n (%)**	**Apixaban N = 2798 n (%)**	**AAS N = 2780 n (%)**
TROUBLES OCULAIRES				
Hémorragie oculaire (y compris hémorragie des conjonctives)	211 (2,3)	326 (3,6)	22 (0,8)	11 (0,4)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX				
Hémorragie gastro-intestinale (y compris hématémèse et méléna)	194 (2,1)	190 (2,1)	24 (0,9)	23(0,8)
Hémorragie rectale	141 (1,6)	156 (1,7)	17 (0,6)	6 (0,2)
Hémorragie gingivale	113 (1,2)	223 (2,5)	19 (0,7)	9 (0,3)
LÉSION, INTOXICATION ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION				
Contusion	456 (5,0)	745 (8,2)	49 (1,8)	61 (2,2)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES				
Hématurie	340 (3,7)	409 (4,5)	31 (1,1)	17 (0,6)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX				
Épistaxis	560 (6,2)	685 (7,6)	54 (1,9)	52 (1,9)
TROUBLES VASCULAIRES				
Autres hémorragies	150 (1,7)	188 (2,1)	10 (0,4)	5 (0,2)
Hématome	233 (2,6)	439 (4,8)	15 (0,5)	24 (0,9)

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Les effets indésirables courants (fréquence ≥ 1 %) qui ont été observés durant le traitement de la TEV sont présentés dans le tableau 9 ci-après.

Tableau 9 – Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients ayant participé aux études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT

	Étude AMPLIFY		Étude AMPLIFY-EXT	
	Apixaban N = 2676 n (%)	**Énoxaparine/ warfarine N = 2689 n (%)**	**Apixaban N = 1651 n (%)**	**Placebo N = 826 n (%)**
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX				
Hémorragie gingivale	26 (1,0)	50 (1,9)	21 (1,3)	3 (0,4)
Hémorragie rectale	26 (1,0)	39 (1,5)	(< 1,0)	(< 1,0)
LÉSION, INTOXICATION ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION				
Contusion	49 (1,8)	97 (3,6)	27 (1,6)	13 (1,6)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES				
Hématurie	46 (1,7)	102 (3,8)	28 (1,7)	9 (1,1)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX				
Épistaxis	77 (2,9)	146 (5,4)	42 (2,5)	9 (1,1)
Hémoptysie	32 (1,2)	31 (1,2)	(< 1,0)	(< 1,0)
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS				
Ménorragie	38 (1,4)	30 (1,1)	16 (1,0)	2 (0,2)
TROUBLES VASCULAIRES				
Hématome	35 (1,3)	76 (2,8)	27 (1,6)	10 (1,2)

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Les effets indésirables peu courants observés à une fréquence de ≥ 0,1 % à < 1 % durant les essais cliniques chez les patients traités par l'apixaban après une arthroplastie de la hanche ou du genou sont énumérés ci-dessous.

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombocytopénie

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale, y compris hématémèse, méléna et hématochézie

Troubles hépatobiliaires : résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique, hausse du taux sérique de phosphatases alcalines, hausse de la bilirubinémie

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : sécrétion de la plaie, hémorragie ou hématome au point d'incision, hémorragie opératoire

Troubles rénaux et urinaires : hématurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis

Troubles vasculaires : hypotension

Les effets indésirables peu courants observés à une fréquence < 0,1 % durant les essais cliniques chez les patients traités par l'apixaban après une arthroplastie de la hanche ou du genou sont énumérés ci-après.

Hémorragie gingivale, hémoptysie, hypersensibilité au médicament, hémorragie intramusculaire, hémorragie oculaire (y compris hémorragie des conjonctives), hémorragie rectale

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Les effets indésirables peu courants observés à une fréquence de ≥ 0,1 % à < 1 % durant les essais ARISTOTLE et AVERROES chez les patients traités par l'apixaban sont énumérés ci- après.

Troubles du système immunitaire : Réaction d'hypersensibilité au médicament, telle qu'une éruption cutanée ou une réaction anaphylactique

Troubles du système nerveux : hémorragie intracrânienne, hémorragie ou hématome intrarachidien, hémorragie sous-durale, hémorragie sous-arachnoïdienne

Troubles vasculaires : hémorragie intra-abdominale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémoptysie

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie hémorroïdale, hématochézie, hémorragie rétropéritonéale (< 0,1 %)

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : hémorragie vaginale anormale, hématurie

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : hémorragie postopératoire, hémorragie traumatique, hémorragie au point d'incision

Anomalies des résultats d'examen : présence de sang occulte dans les selles

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Les effets indésirables peu courants observés à une fréquence de ≥ 0,1 % à < 1 % durant les essais AMPLIFY et AMPLIFY-EXT chez les patients traités par l'apixaban sont énumérés ci-après.
Troubles oculaires : hémorragie des conjonctives, hémorragie rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : hématochézie, hémorragie hémorroïdale, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : ecchymose, hémorragie cutanée

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : hémorragie vaginale, métrorragie, ménométrorragie, hémorragie génitale

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : hématome au point d'injection, hématome au point de ponction veineuse

Anomalies des résultats d'examen de laboratoire : hématurie, présence de sang occulte dans les selles

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : hémorragie de la plaie, hémorragie postopératoire, hématome posttraumatique

Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles rénaux et urinaires : néphropathie liée aux anticoagulants

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Apercu

Inhibition du CYP

Apixaban n'inhibe pas l'isoenzyme CYP3A4 ni aucune autre des principales isoenzymes du CYP. Dans les études in vitro, l'apixaban, à des concentrations nettement plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales normalement observées chez les patients, n'a pas eu d'effet inhibiteur sur l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 (CI_{50} > 45 μM) et a eu un faible effet inhibiteur sur l'activité de l'isoenzyme CYP2C19 (CI_{50} > 20 μM).

Induction du CYP

Apixaban n'a pas d'effet inducteur sur l'isoenzyme CYP3A4 ni sur aucune autre des principales isoenzymes du CYP. L'apixaban, à des concentrations atteignant jusqu'à 20 μM, n'a pas induit les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5.

Inhibition de la glycoprotéine (P-gp)

D'après les données in vitro, apixaban n'inhibe pas la P-gp.

Interactions médicament-médicament

L'apixaban est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 du CYP. L'apixaban est un substrat des protéines de transport, de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp

L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a multiplié par 2 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban. L'emploi d'ACH-APIXABAN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 **et** de la P-gp, p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.) (*voir les sections* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp).

Les substances actives qui inhibent modérément les voies d'élimination de l'apixaban, l'isoenzyme CYP3A4 et/ou la P-gp devraient entraîner une augmentation moindre des concentrations plasmatiques de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque celui-ci est administré en concomitance avec des agents qui ne sont pas des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 **et** de la P-gp. Par exemple, le diltiazem (360 mg, 1 f.p.j.) a multiplié par 1,4 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. Le naproxène (500 mg, dose unique), inhibiteur de la P-gp, a multiplié par 1,5 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. L'administration de clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.), inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant de la CYP3A4, a multiplié par 1,6 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies, *et* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Emploi concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp).

Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp

L'administration concomitante d'apixaban et de rifampine (600 mg, 1 f.p.j.), inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution de 54 % et de 42 %, respectivement, de l'ASC et de la C_{max} moyennes de l'apixaban. L'administration concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut aussi entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'apixaban et doit généralement être évitée (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp, *et* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Emploi concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp).

On a noté une augmentation de la fréquence des AVC ainsi que, paradoxalement, une augmentation de la fréquence des hémorragies graves chez les patients présentant une fibrillation auriculaire qui prenaient de tels médicaments en association avec l'apixaban ou la warfarine.

Médicaments modifiant l'hémostase

L'administration concomitante d'ACH-APIXABAN avec des médicaments qui influent sur l'hémostase, y compris des agents antiplaquettaires, augmente le risque d'hémorragie (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies). La prudence est de mise chez les patients traités en concomitance avec des médicaments ayant un effet sur l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Si un traitement concomitant par un agent antiplaquettaire est envisagé, il faut soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement, en tenant notamment compte du risque d'hémorragie.
Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire, l'ajout

d'AAS ou d'un traitement antiplaquettaire double à l'apixaban n'a pas fait diminuer la fréquence des AVC, mais a fait augmenter la fréquence des hémorragies graves (*voir les sections* EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Emploi concomitant d'agents antiplaquettaires).
Pour en savoir plus sur le traitement concomitant avec les autres anticoagulants, voir la section CONTRE-INDICATIONS.

Tableau 10 – Sommaire des interactions médicamenteuses

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a multiplié par 2 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban.	L'emploi d'ACH-APIXABAN est contre- indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et ritonavir) (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS)
Diltiazem	EC	Le diltiazem (360 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur modéré de la CYP3A4 et inhibiteur faible de la P-gp, a multiplié par 1,4 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban. D'autres inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et/ou de la P-gp, comme l'amiodarone et la dronédarone, devraient avoir un effet similaire.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence.

Naproxène	EC	L'administration d'une seule dose de 500 mg de naproxène, un médicament qui inhibe la P-gp, mais pas la CYP3A4, a multiplié par 1,5 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban. Une augmentation correspondante de 63 % de l'activité anti-Xa moyenne a été observée 3 heures après l'administration du naproxène chez les patients qui prenaient de l'apixaban en concomitance. L'apixaban n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C_{max} du naproxène. L'administration concomitante d'apixaban et de naproxène n'a pas changé l'effet habituel du naproxène sur l'agrégation plaquettaire provoquée par l'acide arachidonique.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'aucun des deux médicaments. Utiliser avec prudence.

Tableau 10 – Sommaire des interactions médicamenteuses

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Clarithromycine	EC	L'administration de clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.), inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant de la CYP3A4, a multiplié par 1,6 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la C_{max} moyennes de l'apixaban.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence.
Rifampine	EC	L'administration concomitante d'apixaban et de rifampine, inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution d'environ 54 % et 42 %, respectivement, de l'ASC et de la C_{max} moyennes de l'apixaban.	Il faut généralement éviter d'administrer des inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec apixaban étant donné que l'efficacité d'ACH-APIXABAN pourrait s'en trouver réduite (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui stimulent à la fois la
Énoxaparine	EC	L'énoxaparine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Un effet additif sur l'activité anti-Xa a été observé après l'administration concomitante d'énoxaparine (une seule dose de 40 mg) et d'apixaban (une seule dose de 5 mg).	L'emploi concomitant d'apixaban et d'énoxaparine est contre-indiqué (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS).

Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	Aucune interaction manifeste n'a été observée sur le plan pharmacocinétique lorsque l'apixaban était administré en concomitance avec l'acide acétylsalicylique (325 mg, 1 f.p.j.).	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'aucun des deux médicaments, mais leur administration concomitante fait augmenter le risque d'hémorragie (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies, *et* EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire). Évaluer le risque d'hémorragie avant d'administrer ces médicaments en concomitance, et faire preuve de prudence si l'administration des deux médicaments est jugée nécessaire.

Tableau 10 – Sommaire des interactions médicamenteuses

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Clopidogrel	EC	Aucune interaction manifeste n'a été observée sur le plan pharmacocinétique lorsque l'apixaban était administré en concomitance avec le clopidogrel (75 mg, 1 f.p.j.) ou avec l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique (75 mg et 162 mg, 1 f.p.j.).	L'emploi d'AAS ou d'un traitement antiplaquettaire double en concomitance avec apixaban ou la warfarine fait augmenter le risque d'hémorragie grave chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Évaluer le risque d'hémorragie avant d'administrer ces médicaments en concomitance, et faire preuve de prudence si l'administration des deux médicaments est jugée nécessaire (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies).
Aténolol	EC	L'administration concomitante d'apixaban (une seule dose de 10 mg) et d'aténolol (100 mg), bêtabloquant courant, n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'aténolol ni eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'apixaban. L'administration simultanée d'apixaban et d'aténolol a entraîné une diminution de 15 % et de 18 %, respectivement, de l'ASC et de la C_{max} moyennes de l'apixaban, par rapport à l'administration de ce médicament en monothérapie.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'aucun des deux médicaments.
Famotidine		L'administration concomitante d'apixaban (10 mg) et de famotidine (40 mg) n'a eu aucun effet sur l'ASC et la C_{max} de l'apixaban.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque ce médicament est administré conjointement avec de la famotidine. Selon ces données, les changements dans le pH gastrique ainsi que l'administration conjointe d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques ne sont pas susceptibles de modifier la pharmacocinétique de l'apixaban.

Tableau 10 – Sommaire des interactions médicamenteuses

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Digoxine	EC	L'administration concomitante d'apixaban (20 mg, 1 f.p.j.) et de digoxine (0,25 mg, 1 f.p.j.), substrat de la P-gp, n'a pas modifié l'ASC ni la C_{max} de la digoxine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de digoxine. L'apixaban n'inhibe pas le transport de substrat assisté par la P-gp.
Prasugrel	EC	On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique d'importance clinique lorsque l'apixaban (5 mg, 2 f.p.j.) a été administré en concomitance avec le prasugrel (60, puis 10 mg, 1 f.p.j.).	L'administration concomitante d'apixaban et de prasugrel n'est **pas** recommandée (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies).
Charbon (activé)	EC	L'administration de charbon activé (50 g de charbon et 96 g de sorbitol dans 240 mL d'eau) deux heures et six heures après l'administration de 20 mg d'apixaban a entraîné des réductions moyennes de 50 % et de 27 % de l'ASC de l'apixaban.	Peut être utile en cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle (*voir la section* SURDOSAGE).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)	T, EC	La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des comptes rendus de cas et des résultats d'études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) ont mis en évidence une corrélation entre la prise de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les manifestations hémorragiques associées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant la vie du patient en danger.	La prudence est de mise lorsque apixaban est administré en concomitance avec des ISRS ou des IRSN, réputés d'ordinaire pour accroître le risque de saignement. Il faut informer les patients des signes et des symptômes d'une hémorragie, et leur expliquer qu'ils doivent les signaler sans délai ou se rendre au service des urgences (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

ACH-APIXABAN peut être pris avec ou sans nourriture (*voir les sections* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

Interactions médicament-herbe médicinale

L'emploi concomitant d'ACH-APIXABAN et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 **et** de la P-gp (p. ex. le millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'apixaban.

Il faut généralement éviter d'administrer ACH-APIXABAN en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp étant donné que l'efficacité d'ACH-APIXABAN pourrait s'en trouver réduite (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Comme on pouvait s'y attendre, le mode d'action de l'apixaban modifie les paramètres de coagulation tels que mesurés par le TP (y compris le RIN) et le TCA (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Les changements révélés par ces épreuves à la dose thérapeutique prévue sont relativement faibles, ils peuvent varier énormément et ils sont inutiles dans l'évaluation de l'effet anticoagulant de l'apixaban (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Comme c'est le cas pour toutes les anticoagulothérapies orales ne faisant pas appel à un antagoniste de la vitamine K, avant d'instaurer un traitement par ACH-APIXABAN (apixaban), il faut s'assurer que le patient comprend le traitement et qu'il accepte de le suivre fidèlement, conformément aux directives.

ACH-APIXABAN peut être pris avec ou sans nourriture.

ACH-APIXABAN doit être pris régulièrement, tel que prescrit, pour que son efficacité soit optimale. Les interruptions temporaires doivent être évitées, à moins qu'elles s'imposent sur le plan médical.

Pour les patients qui sont incapables d'avaler des comprimés entiers, il est possible d'écraser les comprimés ACH-APIXABAN au moyen d'un pilon et d'un mortier ou d'un outil approprié conçu à cet effet, de façon à obtenir une poudre fine pouvant être prise en suspension dans l'eau. La marche à suivre suggérée est présentée à la **PARTIE III : UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT – Si vous avez de la difficulté à avaler le(s) comprimé(s)**. Les comprimés écrasés en suspension doivent être administrés immédiatement après la préparation (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Il faut déterminer la clairance de la créatinine estimée ($ClCr_e$) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par ACH-APIXABAN et surveiller la fonction rénale durant le traitement par ACH-APIXABAN, selon la pertinence clinique. L'évaluation de la fonction rénale fondée sur la mesure de la $ClCr_e$ doit être effectuée au moins une fois par année, en particulier dans les circonstances où on peut s'attendre à une atteinte de la fonction rénale, par exemple dans les cas d'infarctus du myocarde (IM), de décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque, d'augmentation de la prise de diurétiques, de déshydratation et d'hypovolémie, etc. Une détérioration d'importance clinique de la fonction rénale peut nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par ACH-APIXABAN (*voir la section* Insuffisance rénale *plus bas*).

Le taux de filtration glomérulaire peut être estimé en calculant la $ClCr_e$ au moyen de la formule de Cockroft-Gault :

$ClCr_e$ (mL/min) =

Hommes : $\frac{(140\text{-âge [en années]}) \times \text{poids (kg)} \times 1{,}23}{\text{créatinine sérique (mircomoles/L)}}$ ou $\frac{(140\text{-âge [en années]}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

Femmes : $\frac{(140\text{-âge [en années]}) \times \text{poids (kg)} \times 1{,}04}{\text{créatinine sérique (micromoles/L)}}$ ou $\frac{(140\text{-âge [en années]}) \times \text{poids (kg)} \times 0{,}85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

Posologie recommandée et réglage posologique

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

La posologie recommandée d'ACH-APIXABAN est de 2,5 mg 2 fois par jour. La dose initiale doit être prise de 12 à 24 heures après la chirurgie, une fois l'hémostase obtenue.
Chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche, la durée recommandée du traitement est de 32 à 38 jours.

Chez les patients ayant subi une arthroplastie du genou, la durée recommandée du traitement est de 10 à 14 jours.

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

La posologie recommandée d'ACH-APIXABAN est de 5 mg, 2 fois par jour par voie orale.

Chez les patients qui présentent au moins deux (2) des critères suivants, on recommande l'administration d'une dose réduite, soit 2,5 mg, 2 f.p.j. : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, taux de créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL). Ces patients sont considérés comme présentant un risque accru d'hémorragie.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

La posologie recommandée d'ACH-APIXABAN pour le traitement de la TVP ou de l'EP aiguë est de 10 mg 2 fois par jour par voie orale pendant 7 jours, puis de 5 mg 2 fois par jour par voie orale.

On évaluera la durée du traitement au cas par cas après avoir soupesé soigneusement les bienfaits de celui-ci et le risque d'hémorragie. On optera pour un traitement de courte durée (au moins 3 mois) en présence de facteurs de risque temporaires (intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation) et pour un traitement prolongé en présence de facteurs de risque permanents ou encore de TVP ou d'EP idiopathiques.

À la suite d'un traitement d'au moins 6 mois contre la TVP ou l'EP, la posologie recommandée pour la prévention continue des récidives de TVP et d'EP est de 2,5 mg 2 fois par jour par voie orale.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (ClCre ≥ 30 mL/min) (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Les données peu nombreuses concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($ClCr_e$ entre 15 et 29 mL/min) recueillies durant les essais cliniques révèlent que dans ces cas, la concentration plasmatique d'apixaban est accrue. Par conséquent, l'apixaban doit être administré avec prudence aux patients en insuffisance rénale grave, car le risque d'hémorragie pourrait être plus élevé.

Étant donné qu'on a très peu de données cliniques sur l'emploi de l'apixaban chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min et qu'on n'en a aucune sur les patients dialysés, ce médicament n'est pas recommandé dans ces deux cas (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Un sommaire des posologies est présenté au tableau 11 ci-après.

Tableau 11 – Posologie et mode d'administration d'après la fonction rénale

<table>
<tr><td></td><td colspan="5">Fonction rénale</td></tr>
<tr><td></td><td>Normale</td><td>Insuffisance légère</td><td>Insuffisance modérée</td><td colspan="2">Insuffisance sévère</td></tr>
<tr><td>Clairance de la créatinine estimée ($ClCr_e$)
Indication</td><td>> 80 mL/ min</td><td>> 50- ≤ 80 mL/ min</td><td>≥ 30- ≤ 50 mL/ min</td><td>≥ 15-< 30 mL/min</td><td>< 15 mL/min ou patient dialysé</td></tr>
<tr><td>Prévention de la TEV chez les adultes après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou</td><td colspan="3">2,5 mg 2 f.p.j.</td><td>2,5 mg 2 f.p.j.†</td><td rowspan="3">L'emploi d'ACH-APIXABAN n'est pas recommandé.</td></tr>
<tr><td>Traitement de la TEV (TVP et EP)</td><td colspan="3">10 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours, puis 5 mg 2 f.p.j.</td><td>10 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours, puis 5 mg 2 f.p.j.†</td></tr>
<tr><td>Prévention des récidives de TVP et d'EP‡</td><td colspan="3">2,5 mg 2 f.p.j.</td><td>2,5 mg 2 f.p.j.†</td></tr>
</table>

† Utiliser avec prudence, vu le risque accru de saignement.
‡ À la suite d'un traitement d'au moins 6 mois de la TVP ou de l'EP.
f.p.j. : fois par jour

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ou chez ceux dont la $ClCr_e$ est de 25 à 30 mL/min, sauf s'ils répondent à au moins deux (2) des critères de réduction de la dose : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou taux de

créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL). En pareil cas, administrer une dose d'apixaban de
2,5 mg 2 f.p.j.

Comme on dispose de peu de données cliniques chez les patients dont la $ClCr_e$ est de 15 à 24 mL/min, on ne peut formuler de recommandations sur la posologie pour ces patients.

Étant donné qu'on n'a pas de données sur l'emploi de l'apixaban chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min ni sur les patients dialysés, ce médicament n'est pas recommandé dans ces deux cas (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Un sommaire des posologies est présenté au tableau 12 ci-après.

Tableau 12 – Posologie et mode d'administration d'après la fonction rénale

<table>
<tr><td></td><td colspan="6">Fonction rénale</td></tr>
<tr><td>Clairance de la créatinine estimée ($ClCr_e$)
Indication</td><td>Normale</td><td>Insuffi-sance légère</td><td>Insuffisanc e modérée</td><td colspan="3">Insuffisance sévère</td></tr>
<tr><td></td><td>> 80 mL/ min</td><td>> 50-≤ 80 mL/min</td><td>> 30-≤ 50 mL/min</td><td>≥ 25-≤ 30 mL/ min</td><td>≥ 15-≤ 24 mL/ min</td><td>< 15 mL/min ou patient dialysé</td></tr>
<tr><td>Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire</td><td colspan="4">5 mg 2 f.p.j.

Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères suivants§ :
• âge ≥ 80 ans
• poids ≤ 60 kg
• créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL)</td><td>Aucune recomman-dation posologique ne peut être faite, car les données cliniques sont très limitées.</td><td>L'emploi d'ACH-APIXABAN n'est pas recommandé.</td></tr>
</table>

§ Il a été établi que ces patients courent un risque accru de saignement.

<u>Insuffisance hépatique</u>

ACH-APIXABAN est contre-indiqué dans les cas d'hépatopathie s'accompagnant de coagulopathie et d'un risque d'hémorragie d'importance clinique (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS).

ACH-APIXABAN n'est pas recommandé dans les cas d'insuffisance hépatique grave (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

ACH-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance

hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child Pugh). Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez ces patients (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique).

Dans les essais cliniques, on a exclu les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques anormalement élevé (ALAT/ASAT > 2 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubinémie ≥ à 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Par conséquent, ACH-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Emploi concomitant d'agents antiplaquettaires

L'emploi concomitant d'ACH-APIXABAN avec des agents antiplaquettaires accroît le risque d'hémorragie (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies). Si un traitement concomitant par un agent antiplaquettaire est envisagé pour des indications liées à la maladie coronarienne, il faut soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement, en tenant notamment compte du risque accru d'hémorragie (*voir les sections* EFFETS INDÉSIRABLES, Hémorragies, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, *et* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments modifiant l'hémostase).

Emploi concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp

Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp

L'emploi d'ACH-APIXABAN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 **et** de la P-gp, p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.) (*voir les sections* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp).

Les médicaments qui inhibent modérément les voies d'élimination de l'apixaban (CYP3A4 et/ou P-gp) devraient entraîner une augmentation moindre des concentrations plasmatiques de l'apixaban. Par exemple, l'administration concomitante de diltiazem a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC de l'apixaban tandis que l'administration de naproxène (inhibiteur de la P-gp) a entraîné une augmentation de 50 % de l'ASC de l'apixaban et celle de clarithromycine (inhibiteur de la P-gp), une augmentation de 60 % de l'ASC de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque ce médicament est administré en concomitance avec des inhibiteurs moins puissants de la CYP3A4 et/ou de la P-gp (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 10).

Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp

L'administration concomitante d'apixaban et de rifampine, inducteur puissant de la CYP3A4 **et** de la P-gp, a entraîné une diminution approximative de 54 % de l'ASC de l'apixaban. L'administration concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants de la CYP3A4 **et** de la P-gp (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut aussi entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. L'emploi concomitant d'ACH-APIXABAN et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp doit donc généralement être évité étant donné que l'efficacité d'ACH-APIXABAN pourrait s'en trouver réduite (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp).

Poids des patients

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Aucun ajustement posologique requis.

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie. Cependant, les patients qui répondent à au moins deux (2) des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL) devraient recevoir une dose réduite d'apixaban, soit 2,5 mg 2 f.p.j.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Aucun ajustement posologique requis.

Sexe

Aucun ajustement posologique requis.

Origine ethnique

Aucun ajustement posologique requis.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'apixaban n'ont pas été établies chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas approuvé une indication pour cette population.

Personnes âgées (> 65 ans)

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées, *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées).

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie. Cependant, les patients qui répondent à au moins deux (2) des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL) devraient recevoir une dose réduite d'apixaban, soit 2,5 mg 2 f.p.j.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie; cela dit, la prudence s'impose lorsque l'on prescrit ACH-APIXABAN à des personnes âgées (≥ 75 ans; *voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées, *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées).

Cardioversion

Les patients peuvent rester sous ACH-APIXABAN pendant une cardioversion (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cardioversion).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à ACH-APIXABAN et vice versa

En général, le passage d'un anticoagulant par voie parentérale à ACH-APIXABAN (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante.

Passage d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) à ACH-APIXABAN

Lorsqu'on fait passer un patient d'un AVK, comme la warfarine, à ACH-APIXABAN, il faut arrêter l'administration de warfarine ou de l'autre AVK et instaurer le traitement par ACH-APIXABAN lorsque le RIN est inférieur à 2,0.

Passage d'ACH-APIXABAN à un AVK

Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants à courte durée d'action, il est possible que l'anticoagulation soit inadéquate lors de la transition d'ACH-APIXABAN à un AVK. Il est important de maintenir une anticoagulation adéquate lorsqu'on fait passer les patients d'un anticoagulant à un autre.

Le traitement par ACH-APIXABAN doit se poursuivre parallèlement au traitement par l'AVK jusqu'à ce que le RIN soit ≥ 2,0. Durant les deux premières journées de la période de transition, l'AVK peut être administré aux doses initiales habituelles sans évaluation du RIN (*voir* Considérations pour la surveillance de l'activité de l'AVK par mesure du RIN durant le traitement par ACH-APIXABAN). Ensuite, pendant le traitement concomitant, le RIN doit être mesuré juste avant l'administration de la prochaine dose d'ACH-APIXABAN. Le traitement par ACH-APIXABAN peut être interrompu lorsque le RIN est > 2,0. Une fois que le traitement par ACH-APIXABAN a cessé, le RIN doit être mesuré au moins 12 heures après l'administration de la dernière dose d'ACH-APIXABAN; il devrait alors refléter de manière fiable l'effet anticoagulant de l'AVK.

Considérations pour la surveillance de l'activité de l'AVK par mesure du RIN durant le traitement par ACH-APIXABAN

En général, après l'instauration d'un traitement par un AVK, l'effet anticoagulant n'est pas apparent au cours des deux premiers jours, au moins, et l'effet thérapeutique n'est pas complet avant cinq à sept jours. Par conséquent, il est rarement nécessaire de mesurer le RIN au cours des deux premiers jours qui suivent l'instauration du traitement par l'AVK. De plus, le RIN peut demeurer élevé pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par un AVK.

S'il est vrai que le traitement par ACH-APIXABAN entraîne une augmentation du RIN, lequel varie selon le moment où la mesure est prise (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie), le RIN n'est pas une mesure valide pour évaluer l'activité anticoagulante d'ACH-APIXABAN. Le RIN n'est calibré et validé que pour les AVK et ne doit pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris ACH-APIXABAN.

Lorsqu'on fait passer un patient d'ACH-APIXABAN à un AVK, le RIN ne doit être utilisé que pour mesurer l'effet anticoagulant de l'AVK et non celui d'ACH-APIXABAN. Par conséquent, pendant que les patients reçoivent ACH-APIXABAN et l'AVK en concomitance, si le RIN doit être mesuré, ce ne doit pas être dans les 12 heures suivant l'administration de la dose précédente d'ACH-APIXABAN, mais plutôt juste avant l'administration de la dose suivante d'ACH-APIXABAN étant donné que la concentration d'ACH-APIXABAN dans la circulation sera alors trop faible pour avoir un effet clinique important sur le RIN. Si la mesure du RIN est effectuée trop longtemps avant la dose suivante d'ACH-APIXABAN, le RIN ne reflétera pas uniquement l'effet anticoagulant de l'AVK étant donné qu'ACH-APIXABAN peut aussi avoir un effet sur le RIN et ainsi fausser les résultats (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Dose oubliée

Les patients qui sautent une dose d'ACH-APIXABAN doivent la prendre dès qu'ils constatent leur oubli, puis reprendre le traitement à raison de deux administrations par jour, comme d'habitude. Il ne faut pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le surdosage d'ACH-APIXABAN peut entraîner des complications hémorragiques, étant donné les propriétés pharmacologiques du produit.

Il n'existe aucun antidote d'ACH-APIXABAN. Chez des sujets en santé, l'administration de charbon activé 2 heures et 6 heures après l'ingestion de 20 mg d'apixaban a entraîné des réductions de 50 % et de 27 % de l'ASC moyenne de l'apixaban, et n'a pas eu d'effet sur la C_{max}. La demi-vie moyenne de l'apixaban était de 13,4 heures lorsque l'apixaban était administré seul par comparaison à 5,3 et 4,9 heures lorsque du charbon activé était administré 2 et 6 heures après la prise d'apixaban. L'administration de charbon activé peut donc être utile pour réduire l'absorption d'apixaban et l'exposition générale à l'apixaban dans les cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle.

Après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban par voie orale, l'hémodialyse a fait décroître l'ASC de l'apixaban de 14 % chez des sujets qui étaient atteints de néphropathie terminale. On a observé que le taux de liaison de l'apixaban aux protéines était supérieur à 90 % chez les patients atteints de néphropathie terminale. Il est donc peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge le surdosage d'apixaban (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Prise en charge des hémorragies

En cas de complications hémorragiques chez un patient traité par ACH-APIXABAN, on doit interrompre le traitement et chercher la source du saignement. Un traitement standard approprié, p. ex., une hémostase chirurgicale, selon les indications, ou le remplacement volumique sanguin, doit être instauré. De plus, il convient d'envisager l'utilisation de sang entier frais ou la transfusion de plasma congelé.

Si l'hémorragie ne peut pas être maîtrisée malgré les mesures proposées ci-dessus, il convient d'envisager l'administration de l'un des procoagulants suivants :

- Concentré de facteurs du complexe prothrombique activé, p. ex., FEIBA
- Concentré de facteurs du complexe prothrombique
- Facteur VIIa recombinant (FVIIar)

L'inversion de l'activité anticoagulante de l'apixaban a été analysée en mesurant le potentiel thrombogène endogène pour évaluer la production de thrombine à l'aide de deux concentrés de facteurs du complexe prothrombique différents (l'un avec héparine et l'autre sans) contenant 4-facteurs de coagulation, dans le cadre d'une étude ouverte comparative avec placebo et répartition aléatoire menée auprès de 15 adultes en santé qui ont reçu apixaban à 10 mg deux fois par jour. L'inversion de l'effet anticoagulant à l'état d'équilibre a été observée 30 minutes après le début de la perfusion unique de l'un ou l'autre des concentrés de facteurs du complexe prothrombique, ce qui démontre leur possible utilité dans la prise en charge des patients.

Cependant, aucune étude clinique ne permet actuellement d'appuyer l'efficacité des concentrés de facteurs du complexe prothrombique chez les patients recevant ACH-APIXABAN.

De plus, on n'a pas encore évalué l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les patients traités par apixaban.

On ne s'attend pas à ce que le sulfate de protamine et la vitamine K aient un effet sur l'activité anticoagulante d'ACH-APIXABAN. On n'a pas d'expérience avec les agents antifibrinolytiques (acide tranexamique et acide aminocaproïque) chez les personnes qui reçoivent ACH-APIXABAN. On n'a pas non plus d'expérience avec l'administration d'agents hémostatiques à action générale comme la desmopressine et l'aprotinine chez des patients sous ACH-APIXABAN, et rien n'indique, sur le plan scientifique, que ces agents pourraient être bénéfiques chez ces patients.

Le dosage anti-Xa quantitatif calibré peut être utile pour confirmer l'exposition excessive à l'apixaban et contribuer à la prise de décisions cliniques éclairées dans les situations de surdosage clinique (*voir la section* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Le RIN **NE** doit **PAS** être utilisé pour évaluer l'effet anticoagulant d'ACH-APIXABAN (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ACH-APIXABAN est un inhibiteur puissant, direct, hautement sélectif et réversible du site actif du facteur Xa. Il s'administre par voie orale et n'a pas besoin d'antithrombine III pour exercer son effet antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre, le facteur Xa lié au caillot, ainsi que l'action de la prothrombinase. L'activation du facteur X en facteur Xa par les voies extrinsèque et intrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. L'apixaban n'exerce pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais il inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine, car en inhibant le facteur Xa, il prévient la formation de thrombine et d'un thrombus. Des études précliniques sur l'apixaban réalisées dans des modèles animaux ont démontré l'efficacité de son effet antithrombotique dans la prévention de la thrombose artérielle et de la thrombose veineuse à des doses préservant l'hémostase.

Pharmacodynamie

Il existe une corrélation nette entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'ampleur de l'effet anticoagulant; en effet, la C_{max} de l'apixaban et son effet maximal sur les paramètres pharmacodynamiques coïncident dans le temps. Entre autres effets pharmacodynamiques, l'apixaban augmente les valeurs des paramètres de coagulation, tels que le TP (y compris le RIN) et le TCA, et il inhibe l'activité du facteur Xa et la formation de thrombine ex vivo.

- C'est par un modèle linéaire que l'on décrit le mieux la relation entre le RIN et la concentration plasmatique d'apixaban, et par un modèle E_{max} (effet maximal) que l'on décrit le mieux la relation entre le TCA et la concentration plasmatique d'apixaban. Néanmoins, ces deux épreuves ont donné des résultats très variables et n'étaient pas assez sensibles pour déterminer l'exposition à l'apixaban; elles ne sont pas recommandées pour mesurer les effets pharmacodynamiques de l'apixaban.

- Il existe une relation linéaire, directe et étroite entre l'activité anti-Xa, mesurée par la méthode Rotachrom® Heparin, étalonnée à l'aide d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) de l'OMS, et la concentration plasmatique d'apixaban ($R^2 = 0,89$). Cette relation linéaire s'observe dans un large éventail de doses d'apixaban et de populations de sujets. De plus, la précision de la méthode Rotachrom se situe largement dans les limites acceptables pour permettre l'utilisation de cette méthode en laboratoire clinique. Ainsi, le dosage anti-Xa quantitatif calibré peut être utile lorsqu'il est nécessaire de connaître le taux d'exposition à l'apixaban pour prendre des décisions éclairées.

Le tableau 13 ci-après présente les taux d'exposition à l'apixaban et l'activité anti-Xa de cet agent prévus à l'état d'équilibre pour chacune des indications. Les résultats obtenus chez les patients qui ont reçu de l'apixaban pour la prévention de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou démontrent que le rapport entre les activités anti-Xa maximale et minimale a été inférieur à 1,6. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui ont reçu de l'apixaban pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, le rapport entre les activités anti-Xa maximale et minimale a été inférieur à 1,7. Enfin, chez les patients qui ont reçu de l'apixaban pour le traitement de la TEV ou la prévention des récidives de TEV, ce rapport a été inférieur à 2,2.

Tableau 13 – Taux d'exposition à l'apixaban (ng/mL) et activité anti-Xa de cet agent (UI/mL) prévus à l'état d'équilibre

	C_{max} de l'apixaban	C_{min} de l'apixaban	Activité anti-Xa maximale de l'apixaban	Activité anti-Xa minimale de l'apixaban
	Médiane [du 5e au 95e percentile]			
Prévention de la TEV : arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou				
2,5 mg, 2 f.p.j.	77 [41-146]	51 [23-109]	1,3 [0,67-2,4]	0,84 [0,37-1,8]
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : fibrillation auriculaire non valvulaire				
2,5 mg, 2 f.p.j.*	123 [69-221]	79 [34-162]	1,8 [1,0-3,3]	1,2 [0,51-2,4]
5 mg, 2 f.p.j.	171 [91-321]	103 [41-230]	2,6 [1,4-4,8]	1,5 [0,61-3,4]
Traitement de la TEV				
2,5 mg, 2 f.p.j.	67 [30-153]	32 [11-90]	1,1 [0,47-2,4]	0,51 [0,17-1,4]
5 mg, 2 f.p.j.	132 [59-302]	63 [22-177]	2,1 [0,93-4,8]	1,0 [0,35-2,8]
10 mg, 2 f.p.j.	251 [111-572]	120 [41-335]	4,0 [1,8-9,1]	1,9 [0,65-5,3]

***** Population chez laquelle la dose administrée a été ajustée d'après deux des trois critères de réduction de la dose utilisés dans l'étude ARISTOTLE.

Pharmacocinétique

Tableau 14 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques mesurés après l'administration répétée de 2,5 mg 2 f.p.j. par voie orale ou d'une dose unique par voie i.v. chez l'humain

	Voie orale			Voie i.v.	
	C_{max} (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	$ASC_{(0\text{-}12\ h)}$ (ng·h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Volontaires sains	73	8,3	530	CL ~3,3 CLR ~0,9	$V_{éq}$ ~21
Patients	77	N.D.	~800	N.D. (aucune donnée)	N.D. (aucune donnée)

2 f.p.j. = 2 fois par jour; i.v. = intraveineuse; N.D. = non disponible; C_{max} = concentration plasmatique maximale; $t_{½}$ = demi-vie d'élimination terminale; $ASC_{(0\text{-}12\ h)}$ = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à 12 heures après l'administration; CL = clairance systémique totale; CLR = clairance rénale; $V_{éq}$ = volume de distribution à l'état d'équilibre

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50 % jusqu'à la dose de 10 mg. L'apixaban est absorbé rapidement : sa concentration maximale (C_{max}) est atteinte de 3 à 4 heures après l'ingestion du comprimé. L'ingestion concomitante d'aliments n'a pas d'effet sur l'ASC ni sur la C_{max} de l'apixaban à la dose de 10 mg. L'apixaban affiche une pharmacocinétique linéaire, et l'exposition à l'apixaban administré par voie orale augmente proportionnellement à la dose jusqu'à

la dose de 10 mg. À des doses ≥ 25 mg, l'absorption de l'apixaban est limitée par sa dissolution, et sa biodisponibilité diminue. Les paramètres d'exposition à l'apixaban varient peu ou modérément, le coefficient de variation étant d'environ 20 % chez un même sujet et d'environ 30 % entre sujets.

Après l'administration orale de 10 mg d'apixaban, soit 2 comprimés à 5 mg écrasés en suspension dans 30 mL d'eau, l'exposition au médicament était semblable à l'exposition observée après l'administration orale de 2 comprimés à 5 mg intacts.

Distribution
Chez l'humain, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 87 à 93 %. Le volume de distribution ($V_{éq}$) est d'environ 21 litres.

Biotransformation
La biotransformation se fait essentiellement par O-déméthylation et par hydroxylation du groupement 3-oxo-pipéridinyl. L'apixaban est métabolisé principalement par les isoenzymes CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par les isoenzymes 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 du CYP. L'apixaban se retrouve surtout sous forme inchangée dans le plasma humain, et aucun métabolite actif circulant n'a été mis en évidence. L'apixaban est un substrat des protéines de transport, de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Excrétion
L'apixaban a plusieurs voies d'élimination. Environ 25 % de la dose administrée chez l'humain est excrétée sous forme de métabolites, la majeure partie d'entre eux étant récupérée dans les fèces. L'excrétion rénale de l'apixaban compte pour environ 27 % de la clairance totale. Une excrétion biliaire ainsi qu'une excrétion intestinale directe ont également été observées, respectivement, dans le cadre d'études cliniques et d'études non cliniques.

Après son administration intraveineuse, l'apixaban a une clairance totale d'environ 3,3 L/h et une demi-vie d'approximativement 12 heures.

<u>Populations particulières et états pathologiques</u>

Enfants
L'efficacité et l'innocuité d'apixaban n'ont pas encore été établies chez les patients de moins de 18 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'apixaban ont été évaluées à la suite de l'administration d'une dose unique d'apixaban sous forme de solution orale au cours d'une étude menée auprès d'enfants exposés à un risque de thrombose veineuse ou artérielle. Les données recueillies chez 41 sujets âgés de 28 jours à < 18 ans ont été analysées par modélisation pharmacocinétique populationnelle. Un modèle à deux compartiments, avec absorption et élimination de premier ordre, a permis de décrire la pharmacocinétique de l'apixaban chez les enfants. La clairance apparente estimée augmentait avec l'âge/le poids corporel et atteignait les valeurs notées dans la population adulte chez les adolescents (3,93 L/h chez les sujets de 12 à < 18 ans). L'activité anti-Xa variait en fonction de la concentration plasmatique d'apixaban suivant une relation linéaire directe, de façon comparable au phénomène observé chez les adultes, sans qu'il y ait de différences manifestes liées à l'âge.

Personnes âgées
La concentration plasmatique du médicament était plus élevée chez les personnes âgées de plus de

65 ans que chez les patients plus jeunes, l'ASC moyenne étant environ 32 % plus élevée. Aucun réglage posologique n'est nécessaire, sauf chez les patients qui répondent aux critères décrits dans la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Personnes âgées, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Sexe
L'exposition à l'apixaban a été approximativement 18 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Aucun réglage posologique n'est nécessaire.

Race
Les résultats des études de phase I n'ont révélé aucune différence perceptible dans la pharmacocinétique de l'apixaban entre les sujets blancs, les sujets asiatiques et les sujets noirs/afro-américains. Dans l'ensemble, les résultats d'une analyse pharmacocinétique réalisée chez des patients ayant reçu de l'apixaban concordaient avec les résultats des études de phase I. Aucun réglage posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique
L'emploi de l'apixaban n'ayant pas été étudié en présence d'une insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatobiliaire évolutive, il n'est pas recommandé dans de tels cas.

Dans une étude ayant comparé 16 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child Pugh) à 16 sujets sains, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'une dose unique de 5 mg d'apixaban n'étaient pas modifiées. Les effets de l'apixaban sur l'activité anti-Xa et le RIN étaient comparables entre les deux groupes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée, quoique la prudence soit de mise, vu le peu de sujets étudiés (*voir les sections* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, *et* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale
On a observé une augmentation de l'exposition à l'apixaban, laquelle était corrélée avec la diminution de la fonction rénale, d'après les mesures de la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques (ASC) d'apixaban ont augmenté de 16 %, de 29 % et de 44 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ($Clcr_e$: 51 – 80 mL/min), modérée ($Clcr_e$: 30 – 50 mL/min) et grave ($Clcr_e$: 15 – 29 mL/min), par rapport aux concentrations relevées chez les sujets dont la fonction rénale était normale. L'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet manifeste sur la relation entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'activité anti-Xa. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une atteinte rénale légère ou modérée, sauf chez les patients qui répondent aux critères décrits dans la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance rénale, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Les données peu nombreuses concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($ClCr_e$ de 15 à 29 mL/min) recueillies durant les essais cliniques révèlent que dans ces cas, la concentration plasmatique d'apixaban est accrue. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire dont la $ClCr_e$ était de 25 à 29 mL/min au moment de l'inscription à l'étude, il existe des données limitées sur les résultats cliniques relatifs aux AVC et aux hémorragies graves (*voir la section* ESSAIS CLINIQUES, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, Tableaux 16, 17, 25 et 26).

On a très peu de données cliniques sur l'emploi de l'apixaban chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min et on n'en a aucune sur l'emploi de ce médicament chez les patients dialysés. L'apixaban n'est donc pas recommandé chez ces patients (*voir la section* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Chez les sujets atteints de néphropathie terminale, l'ASC de l'apixaban était augmentée de 36 % lorsqu'une seule dose d'apixaban à 5 mg était administrée immédiatement après l'hémodialyse par comparaison à ce qu'on pouvait observer chez les sujets dont la fonction rénale était normale. L'hémodialyse commencée deux heures après l'administration d'une seule dose d'apixaban à 5 mg a fait diminuer l'ASC de 14 % chez les sujets atteints de néphropathie terminale, ce qui correspond à une clairance de l'apixaban par le dialyseur de 18 mL/min.

Poids des patients
Comparativement aux sujets dont le poids se situait entre 65 et 85 kg, l'exposition à l'apixaban était de 20 à 30 % plus faible environ chez les sujets pesant > 120 kg et de 20 à 30 % plus élevée environ chez les sujets pesant < 50 kg. Aucun réglage posologique n'est nécessaire, sauf chez les patients qui répondent aux critères décrits dans la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Poids des patients, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu
Dans un essai clinique comparatif avec placebo mené après répartition aléatoire auprès de 7392 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu et dont le risque cardiovasculaire était élevé, l'ajout de 5 mg d'apixaban 2 f.p.j. à un traitement antiplaquettaire standard a entraîné une hausse notable du risque d'hémorragies majeures. Des hémorragies majeures sont survenues chez 1,1 % des patients qui recevaient le placebo par comparaison à 2,7 % des patients traités par l'apixaban, sans réduction notable des récidives de manifestations ischémiques. Tous les patients ont reçu un traitement médical optimisé après leur syndrome coronarien aigu, y compris un traitement antithrombotique; 20 % des patients prenaient de l'AAS seulement, et 80 % un traitement antiplaquettaire double comprenant de l'AAS et une thiénopyridine, généralement du clopidogrel (97,2 %).

Patients souffrant d'une affection aiguë
Dans le cadre d'un essai avec répartition aléatoire et traitement de comparaison actif mené chez 4495 patients en phase aiguë (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire aiguë, infection ou maladies inflammatoires) nécessitant au moins trois jours d'hospitalisation, un traitement thromboprophylactique prolongé (30 jours) par l'apixaban à 2,5 mg 2 f.p.j. a été associé à une fréquence significativement plus élevée d'hémorragies majeures qu'un traitement de 6 à 14 jours par l'énoxaparine à 40 mg 1 f.p.j. (0,5 % vs 0,2 %), sans que l'apixaban soit plus efficace.

Cardioversion
Dans le cadre de l'essai the ARISTOTLE, 577 patients au total (3,2 %) ont subi une cardioversion; 286 (49,6 %) de ceux-ci faisaient partie du groupe apixaban, et 291 (50,4 %) faisaient partie du groupe warfarine. Au cours des 90 jours qui ont suivi la cardioversion, aucun patient de l'un ou l'autre des groupes n'a présenté d'AVC ni d'embolie systémique (*voir la section* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Cardioversion).

STABILITÉ ET CONSERVATION
Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Excipients : Noyau du comprimé : lactose anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

Enrobage du comprimé : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg) ou oxyde de fer rouge (comprimés à 5 mg).

Comprimés dosés à 2,5 mg : Comprimés jaunes, ronds, biconvexes, enrobés et gravés avec l'inscription « IU1 » sur un côté, et rien sur l'autre.

Comprimés dosés à 5 mg : Comprimés roses, de forme ovale, biconvexes, enrobés et gravés avec l'inscription « IU2 » sur un côté, et rien sur l'autre.

Les comprimés d'ACH-APIXABAN à 2,5 mg sont disponible en boîtes contenant 6 plaquettes alvéolées de 10 comprimés (60 comprimés) et en bouteilles de 60, 180 et 1000 comprimés.

Les comprimées d'ACH-APIXABAN à 5 mg sont disponible en boîtes contenant 6 plaquettes alvéolées de 10 comprimés (60 comprimés) et en bouteilles de 60, 180 et 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

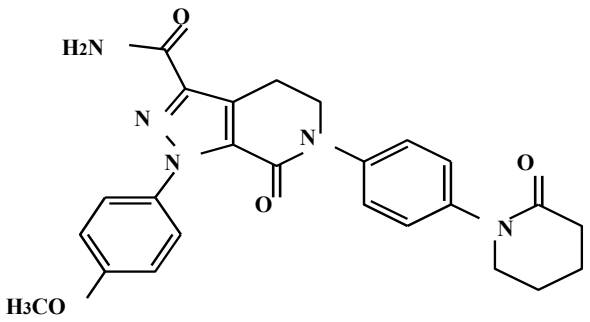
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : apixaban

Nom chimique : 1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{25}H_{25}N_5O_4$; 459,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'apixaban est une poudre blanche ou jaune pâle. L'apixaban ne s'ionise pas en milieu à pH physiologique (1,2 – 6,8), l'apixaban ne s'ionise pas; sa solubilité dans l'eau dans cet intervalle de pH est d'environ 0,04 mg/mL.

Les comprimés enrobés ACH-APIXABAN pour administration orale renferment 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban ainsi que les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé comprend du lactose monohydraté, de l'hypromellose, du dioxyde de titane, de la triacétine et de l'oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg) ou de l'oxyde de fer rouge (comprimés à 5 mg).

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Sommaire des études établissant la biodisponibilité des comprimés de 5 mg ACH-APIXABAN (apixaban) aux comprimés de 5 mg [Pr]ELIQUIS® (apixaban).

Une étude croisée de biodisponibilité d'insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquence, à deux périodes, à dose unique a été menée avec un comprimé à 5 mg ACH-APIXABAN (apixaban, Accord Healthcare Inc.) et un comprimé à 5 mg [Pr]ELIQUIS® (apixaban, Bristol-Myers Squibb Canada Co. et Pfizer Canada Inc.) chez 24 adultes mâles humains sains à jeun.

Apixaban (1×5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	**Test***	**Référence†**	**Rapport des moyennes Géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90%**
ASC_T (ng.h/mL)	1500.50 1518.70 (16.8)	1524.98 1554.66 (18.1)	98.4	94.4 – 102.5
ASC_I (ng.h/mL)	1508.38 1526.50 (16.7)	1533.76 1563.48 (18.1)	98.3	94.4 – 102.4
C_{max} (ng/mL)	153.30 155.50 (17.4)	170.91 174.90 (21.0)	89.7	84.8 – 94.9
T_{max}§ (h)	3.00 (1.35 - 6.00)	2.63 (1.33 - 4.50)		
$t_{½}$ € (h)	7.83 (22.9)	7.53 (30.6)		

*Comprimés d'ACH-APIXABAN (apixaban) à 5 mg manufacturé par Intas Pharmaceuticals Limited, India pour Accord Healthcare Inc.
†Comprimé de [Pr]ELIQUIS® (apixaban) à 5 mg, un produit de Bristol-Myers Squibb Canada Co. et Pfizer Canada Inc., acheté au Canada.
§ Exprimé sous forme de médian (gamme)
€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

Les données cliniques attestant de l'efficacité de l'apixaban proviennent du programme d'essais cliniques ADVANCE (*Clinical Research trial to evaluate **A**pixaban **D**osed orally **V**ersus **AN**ti**C**oagulation with injectable **E**noxaparin*) 1, 2 et 3. Le programme ADVANCE a été mis sur pied pour démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban dans la prévention de la TEV chez un large éventail d'adultes subissant une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou.
Trois études multinationales avec répartition aléatoire et à double insu ont été menées auprès de 11

659 patients au total, dont 1866 patients de 75 ans ou plus, 1161 patients de faible poids (≤ 60 kg), 2528 patients ayant un indice de masse corporelle ≥ 33 kg/m^2, 602 patients atteints d'insuffisance rénale modérée et seulement 23 patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Les critères d'exclusion d'importance clinique communs aux trois études ADVANCE sont : l'hémorragie évolutive; toute chirurgie majeure ou traumatisme cérébral, spinal ou ophtalmique remontant à moins de 90 jours; toute contre-indication à l'anticoagulothérapie prophylactique; la nécessité de suivre un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire continu; l'hypertension non maîtrisée; une maladie hépatobiliaire évolutive (ALAT/ASAT à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou bilirubinémie égale ou supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale); une insuffisance rénale d'importance clinique (Cl_{cr} < 30 mL/min); la thrombocytopénie; l'anémie (Hb < 10 g/dL); une numération plaquettaire < 100 000/mm^3; une allergie à l'héparine; toute contre-indication à la vénographie (bilatérale).

Dans l'étude ADVANCE-3, des patients devant subir une arthroplastie non urgente de la hanche ont été répartis au hasard pour recevoir de l'apixaban par voie orale, à raison de 2,5 mg deux fois par jour, ou de l'énoxaparine par voie sous-cutanée, à raison de 40 mg une fois par jour, posologie recommandée dans de nombreux pays. Précisons qu'au Canada, la posologie de l'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée pour prévenir les thromboses dans les cas d'arthroplastie de la hanche ou du genou est de 30 mg deux fois par jour, et la première dose doit être administrée de 12 à 24 heures après l'opération. Dans l'étude ADVANCE-3, la première dose d'apixaban a été administrée de 12 à 24 heures après l'intervention, et la première dose d'énoxaparine, de 9 à 15 heures avant l'intervention. Le traitement durait de 32 à 38 jours.
L'étude comptait 5407 patients.

Chez les patients devant subir une arthroplastie non urgente du genou, l'apixaban par voie orale à 2,5 mg deux fois par jour a été comparé à l'énoxaparine par voie sous-cutanée à 40 mg une fois par jour (ADVANCE-2) ou à 30 mg toutes les 12 heures (ADVANCE-1). Dans l'étude ADVANCE-2, la première dose d'apixaban a été administrée de 12 à 24 heures après l'intervention, et la première dose d'énoxaparine, de 9 à 15 heures avant l'intervention. Dans l'étude ADVANCE-1, les deux traitements ont été amorcés de 12 à 24 heures après l'intervention. Dans les deux études, le traitement durait de 10 à 14 jours. L'étude ADVANCE-2 comptait 3057 patients et l'étude ADVANCE-1 en comptait 3195.

Tableau 15 – Résumé des données démographiques

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets n = nombre	Âge moyen (min.-max.)	Sexe H/F (%)
CV185035 ADVANCE 3	Répartition aléatoire, mode parallèle, double insu (arthroplastie totale de la hanche)	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale Énoxaparine 40 mg, 1 f.p.j., voie s.-c.	n = 2708 n = 2699	60,9 (19-92) 60,6 (19-93)	47/53 46/54
CV185047 ADVANCE 2	Répartition aléatoire, mode parallèle, double insu (arthroplastie totale du genou)	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale Énoxaparine 40 mg, 1 f.p.j., voie s.-c.	n = 1528 n = 1529	65,6 (22-88) 65,9 (23-89)	29/71 26/74
CV185034 ADVANCE 1	Répartition aléatoire, mode parallèle, double insu (arthroplastie totale du genou)	Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j., voie orale Énoxaparine 30 mg toutes les 12 h, voie s.-c.	n = 1599 n = 1596	65,9 (26-93) 65,7 (33-89)	38/62 38/62

Le tableau 16 présente les données sur l'efficacité. Dans l'étude ADVANCE-3, le taux de survenue du principal paramètre d'évaluation, qui regroupait les TEV de toute forme et la mortalité toutes causes confondues (thrombose veineuse profonde [TVP] asymptomatique et symptomatique, embolie pulmonaire [EP] et mortalité toutes causes confondues), était de 1,39 % pour l'apixaban et de 3,86 % pour l'énoxaparine (réduction du risque relatif = 64 %, valeur $p < 0,0001$). Dans l'étude ADVANCE-2, le taux de survenue du principal paramètre (TEV de toute forme et mortalité toutes causes confondues) était de 15,06 % pour l'apixaban et de 24,37 % pour l'énoxaparine (réduction du risque relatif = 38 %, valeur $p < 0,0001$). Dans l'étude ADVANCE-1, le taux de survenue du principal paramètre (TEV de toute forme et mortalité toutes causes confondues), était de 8,99 % pour l'apixaban et de 8,85 % pour l'énoxaparine, ce qui correspond à un risque relatif de 1,02 (IC à 95 % : 0,78 – 1,32) $p > 0,05$ pour la non-infériorité.

On n'a observé aucune différence d'importance clinique quant à la fréquence des hémorragies graves, des hémorragies graves plus les hémorragies non graves d'importance clinique (NGIC), et des hémorragies de tous les types entre les patients traités par l'apixaban à 2,5 mg deux fois par jour et les patients traités par l'énoxaparine à 40 mg une fois par jour; cependant, ces manifestations ont été moins fréquentes avec l'apixaban à 2,5 mg deux fois par jour qu'avec l'énoxaparine à 30 mg toutes les 12 heures (*voir la section* EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament, Tableau 2). Le saignement de la plaie chirurgicale comptait parmi les hémorragies prises en compte.

Tableau 16 – Efficacité de l'apixaban dans la prévention de la TEV chez les patients subissant une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou[a]

	ADVANCE-3 (hanche)		ADVANCE-2 (genou)		ADVANCE-1 (genou)	
	Apixaban 2,5 mg, 2 f.p.j., voie orale 35 ± 3 jours	Énoxaparine 40 mg, 1 f.p.j., voie s.-c. 35 ± 3 jours	Apixaban 2,5 mg, 2 f.p.j., voie orale 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg, 1 f.p.j., voie s.-c. 12 ± 2 jours	Apixaban 2,5 mg, 2 f.p.j., voie orale 12 ± 2 jours	Énoxaparine 30 mg toutes les 12 h, voie s.-c. 12 ± 2 jours
Manifestations/N (taux de survenue)						
TEV de toute forme/mortalité toutes causes confondues (TVP asymptomatique et symptomatique, EP et mortalité toutes causes confondues)						
	27/1949 (1,39 %)	74/1917 (3,86 %)	147/976 (15,06 %)	243/997 (24,37 %)	104/1157 (8,99 %)	100/1130 (8,85 %)
Risque relatif	0,36		0,62		1,02	
IC à 95 %	0,22 - 0,54		0,51 - 0,74		0,78 - 1,32	
Valeur *p*	< 0,0001		< 0,0001		NS	
Mortalité toutes causes confondues	3/2708 (0,11 %)	1/2699 (0,04 %)	2/1528 (0,13 %)	0/1529 (0,00 %)	3/1599 (0,19 %)	3/1596 (0,19 %)
EP (fatale ou non fatale)	3/2708 (0,11 %)	5/2699 (0,19 %)	4/1528 (0,26 %)	0/1529 (0,00 %)	16/1599 (1,00 %)	7/1596 (0,44 %)
TVP symptomatique	1/2708 (0,04 %)	5/2699 (0,19 %)	3/1528 (0,20 %)	7/1529 (0,46 %)	3/1599 (0,19 %)	7/1596 (0,44 %)
TVP proximale[b]	7/2196 (0,32 %)	20/2190 (0,91 %)	9/1192 (0,76 %)	26/1199 (2,17 %)	9/1254 (0,72 %)	11/1207 (0,91 %)
TVP distale[b]	20/1951 (1,03 %)	57/1908 (2,99 %)	142/978 (14,52 %)	239/1000 (23,90 %)	83/1146 (7,24 %)	91/1133 (8,03 %)

TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde; EP : embolie pulmonaire; NS : non significatif.

[a] Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plusieurs manifestations différentes.

[b] Comprend la TVP symptomatique et la TVP asymptomatique.

Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Le programme d'études cliniques a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients qui étaient de bons candidats au traitement par des AVK (essai ARISTOTLE) et chez des patients auxquels les AVK ne convenaient pas (essai AVERROES). Les deux études comprenaient un agent de comparaison actif (warfarine dans l'essai ARISTOTLE et AAS dans l'essai AVERROES). Elles étaient multinationales et ont été menées à double insu avec groupes parallèles après répartition aléatoire de patients qui présentaient une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire persistant, paroxystique ou permanent ainsi que l'un ou l'autre des facteurs de risque additionnels suivants :

- Antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (et antécédents d'embolie systémique dans l'essai ARISTOTLE)
- Âge ≥ 75 ans
- Hypertension artérielle nécessitant un traitement
- Diabète
- Insuffisance cardiaque (classe ≥ II de la NYHA [New York Heart Association])
- Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)
- Artériopathie périphérique objectivée (essai AVERROES seulement)

Les patients porteurs d'une prothèse valvulaire ou atteints d'une maladie cardiaque d'origine rhumatismale modifiant l'hémodynamie de manière notable, notamment la sténose mitrale, n'étaient pas admissibles aux études ARISTOTLE et AVERROES, et n'ont donc pas été évalués. Les résultats de ces essais ne s'appliquent donc pas à ces patients, qu'ils soient atteints ou non de fibrillation auriculaire (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections cardiovasculaires, Patients ayant une maladie valvulaire).

Tableau 17 – Données démographiques et modalités des essais cliniques ARISTOTLE et AVERROES

Étude	ARISTOTLE	AVERROES
Modalités de l'essai	Étude multinationale comparative avec warfarine, menée à double insu en mode parallèle avec répartition aléatoire	Étude multinationale comparative avec aspirine, menée à double insu en mode parallèle avec répartition aléatoire
Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Apixaban 5 mg, 2 f.p.j., voie orale (2,5 mg 2 f.p.j. chez certains patients : 4,7 %) Warfarine : RIN cible de 2,0-3,0	Apixaban 5 mg, 2 f.p.j., voie orale (2,5 mg 2 f.p.j. chez certains patients : 6,4 %) AAS à 81-324 mg, 1 f.p.j., voie orale 81 mg (64,3 %) 162 mg (26,2 %)
Sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire	18 201	5 598
Âge moyen	69,1	69,9
≥ 65 ans	69,9 %	69,3 %
≥ 75 ans	31,2 %	33,8 %

Tableau 17 – Données démographiques et modalités des essais cliniques ARISTOTLE et AVERROES

Étude	ARISTOTLE	AVERROES
Sexe		
Hommes	64,7 %	58,5 %
Femmes	35,3 %	41,5 %
Race		
Blancs	82,6 %	78,6 %
Asiatiques	14,5 %	19,4 %
Noirs/Afro-américains	1,2 %	0,6 %
Antécédents d'AVC ou d'AIT	18,6 %	13,6 %
Hypertension	87,4 %	86,4 %
Diabète	25,0 %	19,6 %
Insuffisance cardiaque	35,4 % (FEVG ≤ 40 %)	33,7 % (FEVG ≤ 35 %)
Maladie valvulaire (ne répondant pas aux critères d'exclusion)*	17,8 %	22,7 %
Score de CHADS-2 moyen	2,1	2,0
$CHADS_2 \leq 1$	34,0 %	38,3 %
$CHADS_2 = 2$	35,8 %	35,2 %
$CHADS_2 \geq 3$	30,2 %	26,5 %

***** Les patients porteurs d'une prothèse valvulaire ou atteints d'une maladie cardiaque d'origine rhumatismale modifiant l'hémodynamie de manière notable, notamment la sténose mitrale, n'étaient pas admissibles aux études ARISTOTLE et AVERROES.

Résultats des études

Étude ARISTOTLE

Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des deux groupes suivants : apixaban à 5 mg par voie orale, 2 f.p.j. (ou apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j., chez certains patients) ou warfarine dont la dose a été ajustée (RIN de 2,0 à 3,0). La dose de 2,5 mg d'apixaban 2 f.p.j. a été attribuée aux patients qui présentaient au moins deux (2) des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL). De tous les patients, 43 % n'avaient pas reçu de traitement par un AVK (ils n'avaient jamais reçu d'AVK ou avaient reçu de la warfarine ou un autre AVK pendant ≤ 30 jours consécutifs).

La durée médiane de traitement a été de 90 semaines dans le groupe apixaban et de 88 semaines dans le groupe warfarine.

Au moment de la répartition aléatoire, 33 % des patients étaient atteints d'une maladie coronarienne. Les patients dont la $ClCr_e$ était < 25 mL/min au moment de leur admission à l'essai ont été exclus de celui-ci.

La proportion médiane du temps passé à l'intérieur de la marge thérapeutique chez les sujets du groupe warfarine était de 66 % (sept premiers jours de traitement par la warfarine et temps d'interruption du traitement par la warfarine exclus).

L'étude avait comme principal objectif de déterminer si l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. (ou à 2,5 mg, 2 f.p.j. chez certains patients) était non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC de tous types (ischémiques, hémorragiques ou d'origine indéterminée) ou de l'embolie systémique.

Les principaux paramètres de l'étude ont été prédéfinis et évalués de manière séquentielle et hiérarchique pour maintenir le risque général d'erreur de type I (faux positifs) ≤ 5 %. L'apixaban a été évalué en comparaison avec la warfarine sur les plans suivants : (1) non-infériorité quant au paramètre regroupant l'AVC et l'embolie systémique, (2) supériorité quant au paramètre regroupant l'AVC et l'embolie systémique, (3) supériorité quant aux hémorragies majeures et (4) supériorité quant à la mortalité toutes causes confondues.

Les résultats liés aux principaux paramètres d'efficacité sont présentés dans le tableau 18 et la figure 1.

Pour la surveillance des erreurs de type I, la méthode d'analyse séquentielle et hiérarchique prédéfinie a été élaborée et mise au point de manière définitive avant la réalisation de l'analyse provisoire et elle a été appliquée aux principaux paramètres de l'étude. L'évaluation des paramètres d'efficacité était fondée sur la population en intention de traiter (ITT), et l'évaluation des paramètres d'innocuité était fondée sur la population traitée. Les analyses ont révélé que l'apixaban était non inférieur à la warfarine pour le paramètre regroupant l'AVC et l'embolie systémique ($p < 0,0001$). Comme la non-infériorité a été démontrée, la supériorité d'apixaban sur la warfarine a été évaluée pour le paramètre regroupant l'AVC et l'embolie systémique, et la supériorité d'apixaban sur la warfarine a été démontrée (RRI : 0,79, IC à 95 % : 0,66-0,95, $p = 0,01$).

Tableau 18 – Principaux paramètres d'efficacité de l'étude ARISTOTLE**

	Apixaban N = 9120 n (%/année)	**Warfarine N = 9081 n (%/année)**	**RRI (apixaban vs warfarine) (IC à 95 %)**	**Valeur *p*** (supériorité)
AVC ou embolie systémique*	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66-0,95)	0,0114
AVC				
Ischémique ou d'origine indéterminée	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74-1,13)	
Hémorragique	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35-0,75)	
Embolie systémique	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44-1,75)	
Mortalité toutes causes confondues*†	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80-1,00)	0,047

* Évaluation au moyen d'analyses séquentielles de la supériorité pour que les erreurs de type I puissent être surveillées durant l'essai.
** Analyses selon l'intention de traiter
† Paramètre secondaire
Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plus d'une manifestation.
RRI : rapport des risques instantanés

Le taux d'infarctus du myocarde aigu était de 0,53 %/année dans le groupe apixaban et de 0,61 %/année dans le groupe warfarine.

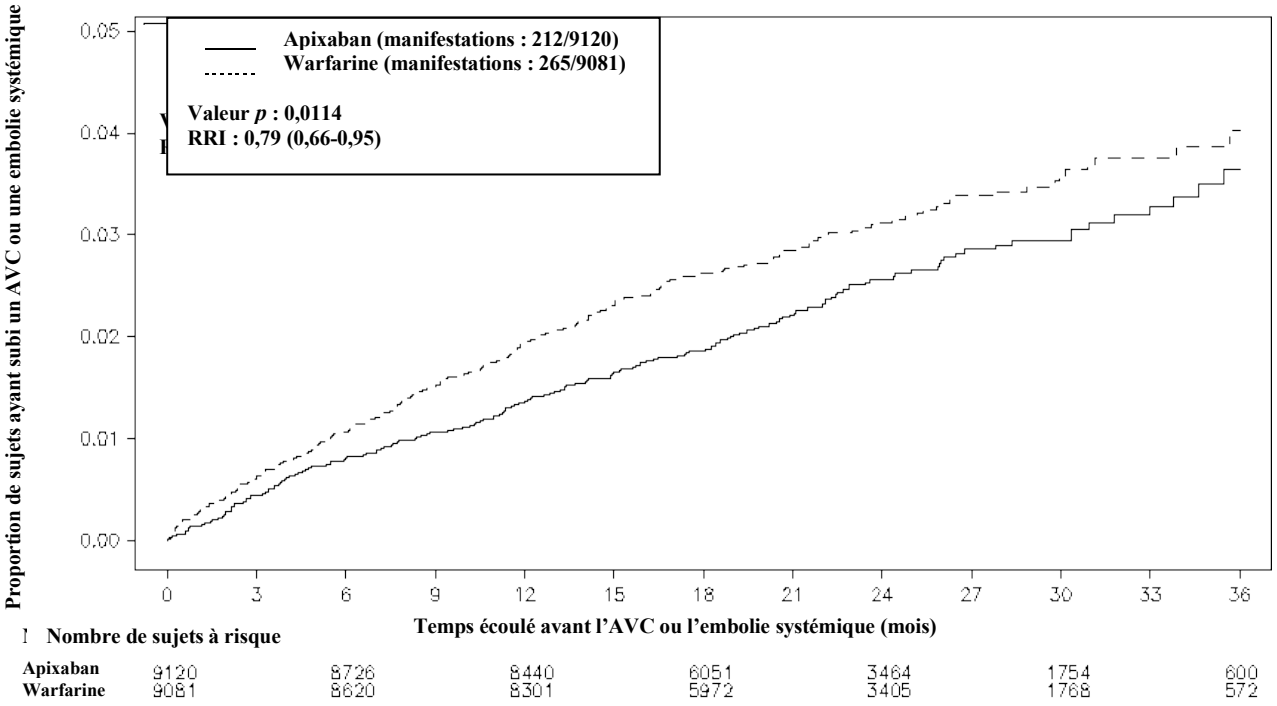


Figure 1 - Estimation du temps écoulé avant le premier AVC ou la première embolie systémique dans l'étude ARISTOTLE selon la méthode de Kaplan-Meier

Les taux d'hémorragies d'importance clinique sont présentés dans le tableau 3.

Les taux des manifestations liées aux paramètres d'efficacité et les taux des manifestations liées aux paramètres d'innocuité (hémorragies), stratifiés en fonction de l'âge, sont présentés aux tableaux 19 et 20.

Tableau 19 – Paramètres d'efficacité par groupe d'âge dans l'essai ARISTOTLE – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Embolie systémique ou AVC documenté (principal paramètre d'efficacité)						
Tous les patients	212/9120	1,27	265/9081	1,60	0,79 (0,66-0,95)	0,0114
< 65 ans	51/2731	1,00	44/2740	0,86	1,16 (0,77-1,73)	-
≥ 65 à < 75 ans	82/3539	1,25	112/3513	1,73	0,72 (0,54-0,96)	-
≥ 75 ans	79/2850	1,56	109/2828	2,19	0,71 (0,53-0,95)	-
≥ 80 ans	33/1225	1,53	40/1211	1,90	0,81 (0,51-1,29)	-
≥ 85 ans	6/322	1,14	18/345	3,25	0,35 (0,14-0,89)	-
Tous les AVC						
Tous les patients	199/9120	1,19	250/9081	1,51	0,79 (0,65-0,95)	0,0122
< 65 ans	49/2731	0,96	40/2740	0,78	1,22 (0,80-1,85)	-
≥ 65 à < 75 ans	74/3539	1,13	109/3513	1,69	0,67 (0,50-0,90)	-
≥ 75 ans	76/2850	1,50	101/2828	2,03	0,74 (0,55-1,00)	-
≥ 80 ans	33/1225	1,53	37/1211	1,76	0,88 (0,55-1,40)	-
AVC ischémique ou d'origine indéterminée						
Tous les patients	162/9120	0,97	175/9081	1,05	0,92 (0,74-1,13)	0,4220
< 65 ans	38/2731	0,74	27/2740	0,52	1,40 (0,86-2,30)	-
≥ 65 à < 75 ans	64/3539	0,97	79/3513	1,22	0,80 (0,58-1,12)	-
≥ 75 ans	60/2850	1,18	69/2828	1,38	0,86 (0,61-1,21)	-
≥ 80 ans	26/1225	1,21	27/1211	1,28	0,94 (0,55-1,61)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	40/9120	0,24	78/9081	0,47	0,51 (0,35-0,75)	0,0006
< 65 ans	13/2731	0,25	13/2740	0,25	0,99 (0,46-2,15)	-
≥ 65 à < 75 ans	10/3539	0,15	33/3513	0,51	0,30 (0,15-0,61)	-
≥ 75 ans	17/2850	0,33	32/2828	0,64	0,53 (0,29-0,95)	-
≥ 80 ans	7/1225	0,32	10/1211	0,47	0,71 (0,27-1,86)	-

Tableau 19 – Paramètres d'efficacité par groupe d'âge dans l'essai ARISTOTLE – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Mortalité d'origine cardiovasculaire						
Tous les patients	308/9120	1,80	344/9081	2,02	0,89 (0,76-1,04)	0,1384
< 65 ans	87/2731	1,67	83/2740	1,58	1,04 (0,77-1,41)	-
≥ 65 à < 75 ans	86/3539	1,28	112/3513	1,69	0,76 (0,57-1,01)	-
≥ 75 ans	135/2850	2,60	149/2828	2,91	0,90 (0,71-1,13)	-
≥ 80 ans	64/1225	2,91	84/1211	3,86	0,76 (0,55-1,05)	-
≥ 85 ans	23/322	4,23	43/345	7,59	0,55 (0,33-0,91)	-

n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
La catégorie « tous les AVC » comprend l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique, la transformation hémorragique d'un AVC ischémique et l'AVC d'origine indéterminée.

Tableau 20 – Paramètres relatifs aux hémorragies par groupe d'âge dans l'essai ARISTOTLE pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure selon l'ISTH (principal paramètre)						
Tous les patients	327/9088	2,13	462/9052	3,09	0,69 (0,60-0,80)	< 0,0001
< 65 ans	56/2723	1,17	72/2732	1.51	0,78 (0,55-1,11)	-
≥ 65 à < 75 ans	120/3529	1,99	166/3501	2,82	0,71 (0,56-0,89)	-
≥ 75 ans	151/2836	3,33	224/2819	5,19	0,64 (0,52-0,79)	-
≥ 80 ans	67/1217	3,55	96/1209	5,41	0,66 (0,48-0,90)	-
≥ 85 ans	19/322	4,20	30/345	6,47	0,65 (0,36-1,15)	-
Manifestation hémorragique majeure ou non majeure d'importance clinique						
Tous les patients	613/9088	4,07	877/9052	6,01	0,68 (0,61-0,75)	< 0,0001
< 65 ans	122/2723	2,59	178/2732	3,82	0,68 (0,54-0,86)	-
≥ 65 à < 75 ans	234/3529	3,94	320/3501	5,57	0,71 (0,60-0,84)	-

Tableau 20 – Paramètres relatifs aux hémorragies par groupe d'âge dans l'essai ARISTOTLE pendant le traitement – Patients traités

≥ 75 ans	257/2836	5,81	379/2819	9,04	0,65 (0,55-0,76)	-
≥ 80 ans	110/1217	5,98	171/1209	9,93	0,61 (0,48-0,77)	-
Hémorragie intracrânienne						
Tous les patients	52/9088	0,33	122/9052	0,80	0,42 (0,30-0,58)	< 0,0001
< 65 ans	15/2723	0,31	17/2732	0,35	0,87 (0,43-1,74)	-
≥ 65 à < 75 ans	17/3529	0,28	48/3501	0,81	0,35 (0,20-0,60)	-
≥ 75 ans	20/2836	0,43	57/2819	1,29	0,34 (0,20-0,57)	-
≥ 80 ans	9/1217	0,47	24/1209	1,32	0,36 (0,17-0,77)	-
Hémorragie mortelle**						
Tous les patients	8/9088	0,05	11/9052	0,07	0,71 (0,25-1,95)	0,6183
< 65 ans	1/2723	0,02	2/2732	0,04	0,48 (0,04-5,30)	-
≥ 65 à < 75 ans	3/3529	0,05	4/3501	0,07	0,76 (0,17-3,40)	-
≥ 75 ans	4/2836	0,09	5/2819	0,11	0,79 (0,21-2,93)	-
≥ 80 ans	3/1217	0,16	1/1209	0,05	2,86 (0,23-150,09)	-

Analyse des patients traités = manifestations documentées survenues durant le traitement (pendant le traitement et jusqu'à deux jours suivant l'administration de la dernière dose)
n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
** Pour ce qui est des hémorragies mortelles chez tous les patients et chez les patients ≥ 80 ans, les rapports de risque (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés de modèles exacts de régression de Poisson, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.

Les taux des manifestations liées aux paramètres d'efficacité et les taux des manifestations liées aux paramètres d'innocuité (hémorragies), stratifiés selon la fonction rénale, sont présentés aux tableaux 21 et 22.

Tableau 21 – Paramètres d'efficacité selon la fonction rénale* au début de l'étude ARISTOTLE – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Embolie systémique ou AVC documenté (principal paramètre d'efficacité)						
Tous les patients	212/9120	1,27	265/9081	1,60	0,79 (0,66-0,95)	0,0114
≤ 30 mL/min	6/137	2,79	10/133	5,06	0,55 (0,20-1,53)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	48/1365	2,05	59/1382	2,47	0,83 (0,57-1,21)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	87/3817	1,24	116/3770	1,69	0,74 (0,56-0,97)	-
> 80 mL/min	70/3761	0,99	79/3757	1,12	0,88 (0,64-1,21)	-
Tous les AVC						
Tous les patients	199/9120	1,19	250/9081	1,51	0,79 (0,65-0,95)	0,0122
≤ 30 mL/min	6/137	2,79	10/133	5,06	0,55 (0,20-1,53)	-
>30 – ≤ 50 mL/min	45/1365	1,92	56/1382	2,34	0,82 (0,55-1,21)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	81/3817	1,16	108/3770	1,57	0,74 (0,55-0,98)	-
> 80 mL/min	66/3761	0,93	75/3757	1,06	0,87 (0,63-1,21)	-
AVC ischémique ou d'origine indéterminée						
Tous les patients	162/9120	0,97	175/9081	1,05	0,92 (0,74-1,13)	0,4220
≤ 30 mL/min	6/137	2,79	7/133	3,52	0,78 (0,26-2,33)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	39/1365	1,66	36/1382	1,50	1,11 (0,70-1,74)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	65/3817	0,93	75/3770	1,09	0,85 (0,61-1,19)	-
> 80 mL/min	52/3761	0,73	56/3757	0,79	0,92 (0,63-1,34)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	40/9120	0,24	78/9081	0,47	0,51 (0,35-0,75)	0,0006
≤ 30 mL/min	0/137	0	3/133	1,48	0 §	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	7/1365	0,29	20/1382	0,83	0,35 (0,15-0,83)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	16/3817	0,23	36/3770	0,52	0,44 (0,24-0,79)	-
> 80 mL/min	16/3761	0,22	19/3757	0,27	0,84 (0,43-1,63)	-

Tableau 21 – Paramètres d'efficacité selon la fonction rénale* au début de l'étude ARISTOTLE – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Mortalité d'origine cardiovasculaire						
Tous les patients	308/9120	1,80	344/9081	2,02	0,89 (0,76-1,04)	0,1384
≤ 30 mL/min	15/137	6,85	14/133	6,68	1,03 (0,50-2,15)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	77/1365	3,18	97/1382	3,96	0,80 (0,60-1,08)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	126/3817	1,76	128/3770	1,81	0,97 (0,76-1,25)	-
> 80 mL/min	88/3761	1,21	104/3757	1,44	0,84 (0,63-1,11)	-

n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
* Les patients dont la $ClCr_e$ était < 25 mL/min au début de l'étude ont été exclus de celle-ci.
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
La catégorie « tous les AVC» comprend l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique, la transformation hémorragique d'un AVC ischémique et l'AVC d'origine indéterminée.

Tableau 22 – Paramètres relatifs aux hémorragies, selon la fonction rénale*, dans l'essai ARISTOTLE pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure selon l'ISTH (principal paramètre)						
Tous les patients	327/9088	2,13	462/9052	3,09	0,69 (0,60-0,80)	< 0,0001
≤ 30 mL/min	7/136	3,75	19/132	11,94	0,32 (0,13-0,78)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	66/1357	3,16	123/1380	6,01	0,53 (0,39-0,71)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	157/3807	2,45	199/3758	3,21	0,76 (0,62-0,94)	-
> 80 mL/min	96/3750	1,46	119/3746	1,84	0,79 (0,61-1,04)	-
Manifestation hémorragique majeure ou non majeure d'importance clinique						
Tous les patients	613/9088	4,07	877/9052	6,01	0,68 (0,61-0,75)	< 0,0001
≤ 30 mL/min	10/136	5,39	26/132	16,75	0,34 (0,16-0,70)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	113/1357	5,52	185/1380	9,17	0,60 (0,48-0,76)	-

Tableau 22 – Paramètres relatifs aux hémorragies, selon la fonction rénale*, dans l'essai ARISTOTLE pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
> 50 – ≤ 80 mL/min	281/3807	4,47	381/3758	6,31	0,71 (0,61-0,83)	-
> 80 mL/min	206/3750	3,18	282/3746	4,46	0,71 (0,60-0,86)	-
Hémorragie intracrânienne						
Tous les patients	52/9088	0,33	122/9052	0,80	0,42 (0,30-0,58)	< 0,0001
≤ 30 mL/min	0/136	0	4/132	2,40	0 §	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	8/1357	0,38	36/1380	1,71	0,22 (0,10-0,47)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	25/3807	0,38	52/3758	0,83	0,47 (0,29-0,75)	-
> 80 mL/min	18/3750	0,27	30/3746	0,46	0,59 (0,33-1,05)	-
Hémorragie mortelle**						
Tous les patients	8/9088	0,05	11/9052	0,07	0,71 (0,25-1,95)	0,6183
≤ 30 mL/min	0/136	0	1/132	0,60	0 (0,00-32,57)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	0/1357	0	3/1380	0,14	0 (0,00-2,38)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	7/3807	0,11	4/3758	0,06	1,70 (0,43-7,94),	-
> 80 mL/min	1/3750	0,01	3/3746	0,05	0,32 (0,01-3,97)	-

Analyse des patients traités = manifestations documentées survenues durant le traitement (pendant le traitement et jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose)
n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
* Les patients dont la $ClCr_e$ était < 25 mL/min au début de l'étude ont été exclus de celle-ci.
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
** Pour ce qui est des analyses relatives aux hémorragies mortelles, les rapports de risque (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés de modèles exacts de régression de Poisson, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.

Les taux des manifestations liées aux paramètres d'efficacité et les taux des manifestations liées aux paramètres d'innocuité (hémorragies), chez les patients traités par l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j., ou l'apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j., sont présentés aux tableaux 23 et 24. Les patients du groupe apixaban ont reçu la dose la plus faible (2,5 mg, 2 f.p.j.) s'ils présentaient au moins deux (2) des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL).

Tableau 23 – Paramètres d'efficacité en fonction de la dose dans l'essai ARISTOTLE – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Embolie systémique ou AVC documenté (principal paramètre d'efficacité)						
Tous les patients	212/9120	1,27	265/9081	1,60	0,79 (0,66-0,95)	0,0114
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	12/428	1,70	22/403	3,33	0,50 (0,25-1,02)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	200/8692	1,25	243/8678	1,53	0,82 (0,68-0,98)	-
Tous les AVC						
Tous les patients	199/9120	1,19	250/9081	1,51	0,79 (0,65-0,95)	0,0122
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	12/428	1,70	20/403	4,96	0,55 (0,27-1,13)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	187/8692	1,17	230/8678	1,44	0,81 (0,66-0,98)	-
AVC ischémique ou d'origine indéterminée						
Tous les patients	162/9120	0,97	175/9081	1,05	0,92 (0,74-1,13)	0,4220
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	10/428	1,42	14/403	2,11	0,65 (0,29-1,47)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	152/8692	0,95	161/8678	1,01	0,94 (0,75-1,17)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	40/9120	0,24	78/9081	0,47	0,51 (0,35-0,75)	0,0006
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	2/428	0,28	6/403	0,89	0,32 (0,06-1,57)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	38/8692	0,23	72/8678	0,45	0,52 (0,35-0,78)	-
Mortalité d'origine cardiovasculaire						
Tous les patients	308/9120	1,80	344/9081	2,02	0,89 (0,76-1,04)	0,1384
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	33/428	4,54	44/403	6,38	0,73 (0,46-1,15)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	275/8692	1,68	300/8678	1,84	0,91 (0,77-1,07)	-

n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
La catégorie « tous les AVC » comprend l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique, la transformation hémorragique d'un AVC ischémique et l'AVC d'origine indéterminée.

Tableau 24 – Paramètres liés aux hémorragies, selon la dose, dans l'essai ARISTOTLE, pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs warfarine	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure selon l'ISTH (principal paramètre)						
Tous les patients	327/9088	2,13	462/9052	3,09	0,69 (0,60-0,80)	<0,0001
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	20/424	3,29	37/402	6,71	0,50 (0,29-0,86)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	307/8664	2,09	425/8650	2,95	0,71 (0,61-0,82)	-
Manifestation hémorragique majeure ou non majeure d'importance clinique						
Tous les patients	613/9088	4,07	877/9052	6,01	0,68 (0,61-0,75)	< 0,0001
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	30/424	4,97	53/402	9,80	0,52 (0,33-0,81)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	583/8664	4,03	824/8650	5,86	0,69 (0,62-0,77)	-
Hémorragie intracrânienne						
Tous les patients	52/9088	0,33	122/9052	0,80	0,42 (0,30-0,58)	< 0,0001
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	2/424	0,32	9/402	1,59	0,21 (0,04-0,96)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	50/8664	0,34	113/8650	0,77	0,43 (0,31-0,61)	-
Hémorragie mortelle**						
Tous les patients	8/9088	0,05	11/9052	0,07	0,71 (0,25-1,95)	0,6183
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	0/424	0	1/402	0,18	0 §	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	8/8664	0,05	10/8650	0,07	0,79 (0,31-1,99)	-

Analyse des patients traités = manifestations documentées survenues durant le traitement (pendant le traitement et jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose).
n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
** Pour ce qui est des hémorragies mortelles chez tous les patients, les rapports de risque (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés de modèles exacts de régression de Poisson, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables et étant stratifiés par région et selon les antécédents de prise d'AVK.

Le nombre et le pourcentage de patients qui ont reçu l'une ou l'autre dose d'apixaban sont présentés ci-après en fonction du degré d'atteinte rénale au début de l'étude.

Tableau 25 – Nombre et pourcentage de patients qui ont reçu l'apixaban, selon la dose et le degré d'atteinte rénale, au début de l'essai ARISTOTLE

	Apixaban	Warfarine
Apixaban/placebo 2,5 mg 2 f.p.j., N	424	402
Grave (≤ 30 mL/min), n (%)	88 (20,8)	85 (21,1)
Modérée (> 30 - ≤ 50 mL/min), n (%)	294 (69,3)	262 (65,2)
Légère (> 50 - ≤ 80 mL/min), n (%)	42 (9,9)	54 (13,4)
Normale (> 80 mL/min), n (%)	0	1 (0,3)
Non précisée, n (%)	0	0
Apixaban/placebo 5 mg 2 f.p.j., N	8664	8650
Grave (≤ 30 mL/min), n (%)	48 (0,6)	47 (0,5)
Modérée (> 30 - ≤ 50 mL/min), n (%)	1063 (12,3)	1118 (12,9)
Légère (> 50 - ≤ 80 mL/min), n (%)	3765 (43,5)	3704 (42,8)
Normale (> 80 mL/min), n (%)	3750 (43,3)	3745 (43,3)
Non précisée, n (%)	38 (0,4)	36 (0,4)

Le dénominateur utilisé pour calculer les pourcentages est le nombre de sujets traités dans chacun des groupes apixaban et des groupes de traitement.

Étude AVERROES

Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des deux groupes suivants : apixaban à 5 mg par voie orale, 2 f.p.j. (ou apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j., chez certains patients), ou AAS à 81-324 mg, 1 f.p.j. Le choix de la dose d'AAS (81, 162, 243 ou 324 mg) était laissé à la discrétion de l'investigateur; 90,5 % des sujets ont reçu soit la dose de 81 mg (64,3 %), soit la dose de 162 mg (26,2 %) au moment de la répartition aléatoire. La dose de 2,5 mg d'apixaban 2 f.p.j. a été attribuée aux patients qui présentaient au moins deux (2) des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL).

Avant leur inscription à l'étude, 40 % des patients avaient déjà pris un AVK, mais l'avaient abandonné. Dans l'étude AVERROES, les principales raisons pour lesquels le traitement par un AVK s'était révélé inapproprié étaient les suivantes : obtention impossible ou improbable d'un RIN se situant dans la marge requise (42,6 %), refus du patient de recevoir un traitement par un AVK (37,4 %), score $CHADS_2$ de 1 et médecin ne recommandant pas un AVK (21,3 %), patient soupçonné d'être incapable de respecter le mode d'emploi du médicament (15,0 %) et possibilité ou probabilité qu'il soit difficile de joindre le patient si un changement de dose urgent était requis (11,7 %).

La durée médiane de traitement a été de 58 semaines dans le groupe apixaban et de 59 semaines dans le groupe AAS.

Les patients dont la $ClCr_e$ était < 25 mL/min au moment de leur admission à l'essai ont été exclus de celui-ci.

L'étude avait comme principal objectif de déterminer si l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. (ou à 2,5 mg, 2 f.p.j. chez certains patients) était supérieur à l'AAS (81-324 mg, 1 f.p.j.) dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. Des évaluations de la supériorité de l'apixaban sur l'AAS étaient aussi prévues relativement aux manifestations vasculaires majeures (paramètre regroupant l'AVC, l'embolie systémique, l'infarctus du myocarde et la mortalité d'origine vasculaire) et aux décès de toutes causes.

Les principaux paramètres de l'étude ont été prédéfinis et évalués de manière séquentielle et hiérarchique pour maintenir le risque général d'erreur de type I (faux positifs) ≤ 5 %. L'apixaban a été évalué en comparaison avec l'aspirine sur les plans suivants : (1) supériorité quant au paramètre regroupant l'AVC et l'embolie systémique, (2) supériorité quant aux manifestations vasculaires majeures (paramètre regroupant l'AVC, l'embolie systémique, l'infarctus du myocarde et la mortalité d'origine vasculaire) et (3) supériorité quant à la mortalité toutes causes confondues.

L'essai AVERROES a pris fin plus tôt que prévu à la suite d'une recommandation du comité indépendant de surveillance des données (CISD). Selon ce comité les résultats d'une analyse provisoire prouvaient clairement que l'apixaban entraînait une réduction d'importance clinique de la fréquence des AVC et des embolies systémiques et que sa marge d'innocuité était acceptable.

Les résultats liés aux principaux paramètres d'efficacité sont présentés ci-après, dans le tableau 26 et la figure 2.

Tableau 26 – Principaux paramètres d'efficacité de l'étude AVERROES**

	Apixaban N = 2807 n (%/année)	**Aspirine N = 2791 n (%/année)**	**RRI Apixaban vs aspirine (IC à 95 %)**	**Valeur *p* (supériorité)**
AVC ou embolie systémique*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32-0,62)	< 0,0001
AVC				
Ischémique ou d'origine indéterminée	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31-0,63)	
Hémorragique	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24-1,88)	
Embolie systémique	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03-0,68)	
AVC, embolie systémique, IM ou mortalité d'origine vasculaire*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53-0,83)	0,003
Infarctus du myocarde	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50-1,48)	
Mortalité d'origine vasculaire	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65-1,17)	
Mortalité toutes causes confondues	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62-1,02)	0,068

* Évaluation au moyen d'analyses séquentielles pour que les erreurs de type I puissent être surveillées durant l'essai.
** Analyses selon l'intention de traiter
† Paramètre secondaire
Les manifestations associées à chaque paramètre ont été prises en compte une seule fois par sujet, mais il est possible que certains sujets aient subi plus d'une manifestation.

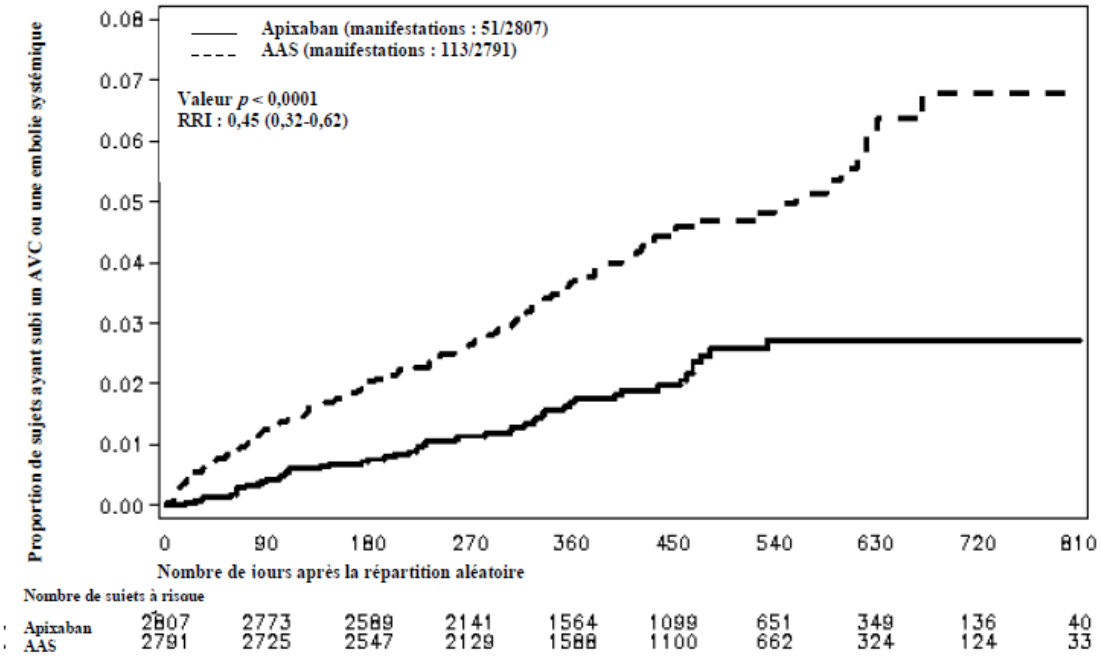


Figure 2 – Estimation du temps écoulé avant le premier AVC ou la première embolie systémique dans l'étude AVERROES selon la méthode de Kaplan-Meier

Les taux d'hémorragies d'importance clinique sont présentés dans le tableau 4.

Les taux des manifestations liées aux paramètres d'efficacité et les taux des manifestations liées aux paramètres d'innocuité (hémorragies), stratifiés en fonction de l'âge, sont présentés aux tableaux 27 et 28, respectivement.

Tableau 27 – Paramètres d'efficacité par groupe d'âge dans l'essai AVERROES – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Embolie systémique ou AVC documenté (principal paramètre d'efficacité)						
Tous les patients	51/2807	1,62	113/2791	3,63	0,45 (0,32-0,62)	< 0,0001
< 65 ans	7/855	0,73	19/865	1,93	0,38 (0,16-0,89)	-
≥ 65 à < 75 ans	24/1049	2,02	29/938	2,78	0,73 (0,43-1,25)	-

Tableau 27 – Paramètres d'efficacité par groupe d'âge dans l'essai AVERROES – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
≥ 75 ans	20/903	2,00	65/988	6,00	0,34 (0,20-0,56)	-
≥ 80 ans	8/455	1,60	38/499	7,06	0,23 (0,11-0,49)	-
≥ 85 ans	2/180	1,02	15/186	7,53	0,14 (0,03-0,60)	-
Tous les AVC						
Tous les patients	49/2807	1,56	105/2791	3,37	0,46 (0,33-0,65)	< 0,0001
< 65 ans	7/855	0,73	17/865	1,72	0,42 (0,17-1,01)	-
≥ 65 à < 75 ans	23/1049	1,93	26/938	2,49	0,78 (0,45-1,37)	-
≥ 75 ans	19/903	1,90	62/988	5,70	0,34 (0,20-0,56)	-
≥ 80 ans	7/455	1,40	37/499	6,85	0,21 (0,09-0,46)	-
AVC ischémique ou d'origine indéterminée						
Tous les patients	43/2807	1,37	97/2791	3,11	0,44 (0,31-0,63)	< 0,0001
< 65 ans	7/855	0,73	15/865	1,52	0,48 (0,19-1,17)	-
≥ 65 à < 75 ans	18/1049	1,51	25/938	2,40	0,64 (0,35-1,16)	-
≥ 75 ans	18/903	1,80	57/988	5,23	0,35 (0,20-0,59)	-
≥ 80 ans	6/455	1,20	32/499	5,91	0,20 (0,09-0,49)	
AVC hémorragique						
Tous les patients	6/2807	0,19	9/2791	0,28	0,67 (0,24-1,88)	0,4471
< 65 ans	0/855	0,00	2/865	0,20	0 §	-
≥ 65 à < 75 ans	5/1049	0,42	1/938	0,09	4,44 (0,52-38,01)	-
≥ 75 ans	1/903	0,10	6/988	0,54	0,19 (0,02-1,56)	-
≥ 80 ans	1/455	0,20	6/499	1,08	0,19 (0,02-1,56)	-
Mortalité d'origine vasculaire						
Tous les patients	84/2807	2,65	96/2791	3,03	0,87 (0,65-1,17)	0,3659
< 65 ans	21/855	2,18	10/865	1,00	2,17 (1,02-4,60)	-
≥ 65 à < 75 ans	24/1049	2,00	28/938	2,66	0,76 (0,44-1,31)	-

Tableau 27 – Paramètres d'efficacité par groupe d'âge dans l'essai AVERROES – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
≥ 75 ans	39/903	3,89	58/988	5,19	0,74 (0,49- 1,11)	-
≥ 80 ans	29/455	5,80	40/499	7,18	0,78 (0,48-1,27)	-
≥ 85 ans	14/180	7,14	16/186	7,74	0,86 (0,41-1,79)	-

n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
La catégorie « tous les AVC» comprend l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique, la transformation hémorragique d'un AVC ischémique et l'AVC d'origine indéterminée.

Tableau 28 – Paramètres relatifs aux hémorragies par groupe d'âge dans l'essai AVERROES pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure selon l'ISTH (principal paramètre)						
Tous les patients	45/2798	1,41	29/2780	0,92	1,54 (0,96-2,45)	0,0716
< 65 ans	8/855	0,81	5/862	0,49	1,67 (0,55-5,11)	-
≥ 65 à < 75 ans	11/1044	0,90	6/935	0,56	1,61 (0,60-4,36)	-
≥ 75 ans	26/899	2,65	18/983	1,70	1,57 (0,86-2,86)	-
≥ 80 ans	19/454	3,94	13/498	2,53	1,57 (0,77-3,17)	-
≥ 85 ans	9/179	4,77	6/185	3,31	1,44 (0,51-4,06)	-
Manifestation hémorragique majeure ou non majeure d'importance clinique						
Tous les patients	140/2798	4,46	101/2780	3,24	1,38 (1,07-1,78)	0,0144
< 65 ans	32/855	3,26	26/862	2,58	1,26 (0,75-2,12)	-
≥ 65 à < 75 ans	45/1044	3,75	31/935	2,92	1,29 (0,82-2,04)	-
≥ 75 ans	63/899	6,59	44/983	4,20	1,56 (1,06-2,30)	-
≥ 80 ans	38/454	8,05	33/498	6,55	1,24 (0,78-1,97)	-

Tableau 28 – Paramètres relatifs aux hémorragies par groupe d'âge dans l'essai AVERROES pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie intracrânienne**						
Tous les patients	11/2798	0,34	11/2780	0,35	0,99 (0,39-2,51)	1,000
< 65 ans	0/855	0	2/862	0,20	0 §	-
≥ 65 à < 75 ans	5/1044	0,41	1/935	0,09	4,42 (0,52-37,86)	-
≥ 75 ans	6/899	0,61	8/983	0,75	0,81 (0,28-2,35)	-
≥ 80 ans	4/454	0,82	7/498	1,36	0,61 (0,18-2,07)	-
Hémorragie mortelle**						
Tous les patients	5/2798	0,16	5/2780	0,16	0,99 (0,23-4,29)	1,000
< 65 ans	0/855	0,00	0/862	0,00	§	-
≥ 65 à < 75 ans	4/1044	0,33	1/935	0,09	3,45 (0,38-30,84)	-
≥ 75 ans	1/899	0,10	4/983	0,38	0,27 (0,03-2,45)	-
≥ 80 ans	1/454	0,21	2/498	0,39	0,54 (0,05-5,95)	-

Analyse des patients traités = manifestations documentées survenues durant le traitement (pendant le traitement et jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose chez les patients qui n'ont pas pris part à la phase de prolongation en mode ouvert).
n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
** Pour ce qui est des hémorragies mortelles et des hémorragies intracrâniennes chez tous les patients, les rapports de risque (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés de modèles exacts de régression de Poisson, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.

Les taux des manifestations liées aux paramètres d'efficacité et les taux des manifestations liées aux paramètres d'innocuité (hémorragies), stratifiés selon la fonction rénale, sont présentés aux tableaux 29 et 30.

Tableau 29 – Paramètres d'efficacité selon la fonction rénale* au début de l'étude AVERROES– Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Embolie systémique ou AVC documenté (principal paramètre d'efficacité)						
Tous les patients	51/2807	1,62	113/2791	3,63	0,45 (0,32-0,62)	< 0,0001
≤ 30 mL/min	1/55	1,72	4/61	7,07	0,26 (0,03-2,30)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	12/490	2,31	28/478	5,45	0,42 (0,21-0,83)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	22/1074	1,83	58/1075	4,95	0,37 (0,23-0,61)	-
> 80 mL/min	12/955	1,09	16/923	1,48	0,74 (0,35-1,57)	-
Tous les AVC						
Tous les patients	49/2807	1,56	105/2791	3,37	0,46 (0,33-0,65)	< 0,0001
≤ 30 mL/min	1/55	1,72	4/61	7,07	0,26 (0,03-2,30)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	11/490	2,12	26/478	5,05	0,42 (0,21-0,85)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	22/1074	1,83	54/1075	4,60	0,40 (0,24-0,66)	-
> 80 mL/min	11/955	1,00	14/923	1,30	0,77 (0,35-1,70)	-
AVC ischémique ou d'origine indéterminée						
Tous les patients	43/2807	1,37	97/2791	3,11	0,44 (0,31-0,63)	< 0,0001
≤ 30 mL/min	1/55	1,72	4/61	7,07	0,26 (0,03-2,30)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	11/490	2,12	26/478	5,05	0,42 (0,21-0,85)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	18/1074	1,50	48/1075	4,08	0,37 (0,21-0,63)	-
> 80 mL/min	10/955	0,91	13/923	1,20	0,76 (0,33-1,73)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	6/2807	0,19	9/2791	0,28	0,67 (0,24-1,88)	0,4471
≤ 30 mL/min	0/55	0,00	0/61	0,00	§	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	0/490	0,00	1/478	0,19	0 §	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	4/1074	0,33	6/1075	0,50	0,66 (0,19-2,35)	-
> 80 mL/min	1/955	0,09	1/923	0,09	0,97 (0,06-15,53)	-

Tableau 29 – Paramètres d'efficacité selon la fonction rénale* au début de l'étude AVERROES – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Mortalité d'origine vasculaire						
Tous les patients	84/2807	2,65	96/2791	3,03	0,87 (0,65-1,17)	0,3659
≤ 30 mL/min	8/55	13,74	8/61	14,02	0,99 (0,37-2,63)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	28/490	5,38	26/478	4,91	1,08 (0,63-1,84)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	31/1074	2,56	42/1075	3,51	0,73 (0,46-1,17)	-
> 80 mL/min	11/955	1,00	11/923	1,01	0,98 (0,42-2,26)	-

n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
* Les patients dont la $ClCr_e$ était < 25 mL/min au début de l'étude ont été exclus de celle-ci.
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
La catégorie « tous les AVC» comprend l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique, la transformation hémorragique d'un AVC ischémique et l'AVC d'origine indéterminée.

Tableau 30 – Paramètres relatifs aux hémorragies, selon la fonction rénale*, au début de l'essai AVERROES, pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure selon l'ISTH (principal paramètre)						
Tous les patients	45/2798	1,41	29/2780	0,92	1,54 (0,96-2,45)	0,0716
≤ 30 mL/min	3/55	5,26	2/61	3,40	1,71 (0,29-10,22)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	17/489	3,35	7/475	1,39	2,43 (1,01-5,85)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	12/1068	0,98	13/1072	1,09	0,90 (0,41-1,98)	-
> 80 mL/min	8/953	0,71	4/919	0,36	2,01 (0,60-6,67)	-
Manifestation hémorragique majeure ou non majeure d'importance clinique						
Tous les patients	140/2798	4,46	101/2780	3,24	1,38 (1,07-1,78)	0,0144
≤ 30 mL/min	4/55	7,16	6/61	10,47	0,73 (0,21-2,59)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	35/489	7,02	17/475	3,41	2,05 (1,15-3,65)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	52/1068	4,34	40/1072	3,40	1,28 (0,85-1,94)	-
> 80 mL/min	39/953	3,49	30/919	2,74	1,28	-

Tableau 30 – Paramètres relatifs aux hémorragies, selon la fonction rénale*, au début de l'essai AVERROES, pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
					(0,79-2,06)	
Hémorragie intracrânienne**						
Tous les patients	11/2798	0,34	11/2780	0,35	0,99 (0,39-2,51)	1,000
≤ 30 mL/min	1/55	1,75	1/61	1,70	1,16 (0,07-18,63)	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	3/489	0,59	1/475	0,20	3,07 (0,32-29,61)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	4/1068	0,33	7/1072	0,59	0,56 (0,16-1,90)	-
> 80 mL/min	1/953	0,09	0/919	0,00	§	-
Hémorragie mortelle**						
Tous les patients	5/2798	0,16	5/2780	0,16	0,99 (0,23-4,29)	1,000
≤ 30 mL/min	0/55	0,00	0/61	0,00	§	-
> 30 – ≤ 50 mL/min	2/489	0,39	2/475	0,40	1,05 (0,15-7,46)	-
> 50 – ≤ 80 mL/min	1/1068	0,08	3/1072	0,25	0,33 (0,03-3,13)	-
> 80 mL/min	1/953	0,09	0/919	0,00	§	-

Analyse des patients traités = manifestations documentées survenues durant le traitement (pendant le traitement et jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose chez les patients qui n'ont pas pris part à la phase de prolongation en mode ouvert).
n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
* Les patients dont la $ClCr_e$ était < 25 mL/min au début de l'étude ont été exclus de celle-ci.
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
** Pour ce qui est des hémorragies mortelles et des hémorragies intracrâniennes chez tous les patients, les rapports de risque (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés de modèles exacts de régression de Poisson, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.

Les taux des manifestations liées aux paramètres d'efficacité et les taux des manifestations liées aux paramètres d'innocuité (hémorragies), chez les patients traités par l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j., ou l'apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j., sont présentés aux tableaux 31 et 32. Les patients du groupe apixaban ont reçu une dose inférieure (2,5 mg, 2 f.p.j.) s'ils présentaient au moins deux (2) des critères suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ou taux de créatinine sérique ≥ 133 micromoles/L (1,5 mg/dL).

Tableau 31 – Paramètres d'efficacité en fonction de la dose dans l'essai AVERROES – Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Embolie systémique ou AVC documenté (principal paramètre d'efficacité)						
Tous les patients	51/2807	1,62	113/2791	3,63	0,45 (0,32-0,62)	< 0,0001
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	3/179	1,63	12/182	6,24	0,26 (0,07-0,93)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	48/2628	1,62	101/2609	3,46	0,47 (0,33-0,66)	-
Tous les AVC						
Tous les patients	49/2807	1,56	105/2791	3,37	0,46 (0,33-0,65)	< 0,0001
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	3/179	1,63	11/182	5,66	0,29 (0,08-1,04)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	46/2628	1,55	94/2609	3,21	0,48 (0,34-0,69)	-
AVC ischémique ou d'origine indéterminée						
Tous les patients	43/2807	1,37	97/2791	3,11	0,44 (0,31-0,63)	< 0,0001
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	3/179	1,63	11/182	5,66	0,29 (0,08-1,04)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	40/2628	1,35	86/2609	2,94	0,46 (0,32-0,67)	-
AVC hémorragique						
Tous les patients	6/2807	0,19	9/2791	0,28	0,67 (0,24-1,88)	0,4471
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	0/179	0,00	0/182	0,00	§	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	6/2628	0,20	9/2609	0,30	0,67 (0,24-1,88)	-
Mortalité d'origine vasculaire						
Tous les patients	84/2807	2,65	96/2791	3,03	0,87 (0,65-1,17)	0,3659
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	17/179	9,21	21/182	10,57	0,83 (0,43-1,59)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	67/2628	2,25	75/2609	2,52	0,89 (0,64-1,24)	-

n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
La catégorie « tous les AVC» comprend l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique, la transformation hémorragique d'un AVC ischémique et l'AVC d'origine indéterminée.

Tableau 32 – Paramètres liés aux hémorragies, selon la dose, dans l'essai AVERROES, pendant le traitement – Patients traités

	Apixaban		AAS		Apixaban vs AAS	
	n/N	Taux de manifestations (%/année)	n/N	Taux de manifestations (%/année)	RRI (IC à 95 %)	Valeur *p*
Hémorragie majeure selon l'ISTH (principal paramètre)						
Tous les patients	45/2798	1,41	29/2780	0,92	1,54 (0,96-2,45)	0,0716
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	8/178	4,48	3/182	1,59	2,82 (0,75-10,62)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	37/2620	1,23	26/2598	0,88	1,40 (0,85-2,32)	-
Manifestation hémorragique majeure ou non majeure d'importance clinique						
Tous les patients	140/2798	4,46	101/2780	3,24	1,38 (1,07-1,78)	0,0144
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	13/178	7,38	7/182	3,73	1,95 (0,78-4,89)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	127/2620	4,29	94/2598	3,21	1,34 (1,02-1,75)	-
Hémorragie intracrânienne**						
Tous les patients	11/2798	0,34	11/2780	0,35	0,99 (0,39-2,51)	1,000
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	1/178	0,56	1/182	0,53	1,05 (0,07-16,83)	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	10/2620	0,33	10/2598	0,34	0,98 (0,41-2,36)	-
Hémorragie mortelle**						
Tous les patients	5/2798	0,16	5/2780	0,16	0,99 (0,23-4,29)	1,000
Apixaban 2,5 mg 2 f.p.j.	0/178	0,00	0/182	0,00	§	-
Apixaban 5 mg 2 f.p.j.	5/2620	0,17	5/2598	0,17	0,98 (0,28-3,39)	-

Analyse des patients traités = manifestations documentées survenues durant le traitement (pendant le traitement et jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose chez les patients qui n'ont pas pris part à la phase de prolongation en mode ouvert).
n = nombre de patients ayant présenté une manifestation, N = nombre de patients dans chaque sous-groupe
Les rapports des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés du modèle de régression des risques proportionnels de Cox, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.
** Pour ce qui est des hémorragies mortelles et des hémorragies intracrâniennes chez tous les patients, les rapports de risque (IC à 95 %) et les valeurs *p* sont tirés de modèles exacts de régression de Poisson, les groupes de traitement étant utilisés comme covariables.

Le nombre et le pourcentage de patients qui ont reçu l'une ou l'autre dose d'apixaban sont présentés ci-après en fonction du degré d'atteinte rénale au début de l'étude.

Tableau 33 – Nombre et pourcentage de patients qui ont reçu l'apixaban, selon la dose et le degré d'atteinte rénale, au début de l'essai AVERROES

	Apixaban	AAS
Apixaban/Placebo 2,5 mg 2 f.p.j., N	178	182
Grave (≤ 30 mL/min), n (%)	39 (21,9)	41 (22,5)
Modérée (> 30 - ≤ 50 mL/min), n (%)	105 (59,0)	112 (61,5)
Légère (> 50 - ≤ 80 mL/min), n (%)	22 (12,4)	20 (11,0)
Normale (> 80 mL/min), n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)
Non précisée, n (%)	11 (6,2)	8 (4,4)
Apixaban/Placebo 5 mg 2 f.p.j., N	2620	2598
Grave (≤ 30 mL/min), n (%)	16 (0,6)	20 (0,8)
Modérée (> 30 - ≤ 50 mL/min), n (%)	384 (14,7)	363 (14,0)
Légère (> 50 - ≤ 80 mL/min), n (%)	1046 (39,9)	1052 (40,5)
Normale (> 80 mL/min), n (%)	952 (36,3)	918 (35,3)
Non précisée, n (%)	222 (8,5)	245 (9,4)

Le dénominateur utilisé pour calculer les pourcentages est le nombre de sujets traités dans chacun des groupes apixaban et des groupes de traitement.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP

Le programme de développement clinique a été conçu dans le but de démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP (étude AMPLIFY) et dans le traitement prophylactique prolongé des récidives de TVP et d'EP à la suite d'une anticoagulothérapie de 6 à 12 mois contre la TVP et/ou l'EP (étude AMPLIFY-EXT). Ces deux études internationales ont été menées à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles auprès de patients atteints de TVP proximale symptomatique et/ou d'EP symptomatique. Tous les paramètres d'efficacité et d'innocuité clés ont été confirmés à l'insu par un comité d'examen indépendant.

Tableau 34 – Caractéristiques démographiques initiales des participants aux études

	Étude AMPLIFY	Étude AMPLIFY-EXT
Patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire	5395	2482
Âge moyen	56,9	56,7
≥ 75 ans	14,3 %	13,3 %
Sexe (hommes)	58,7 %	57,4 %
Poids ≤ 60 kg	8,5 %	6,6 %
Race		
Blancs	82,7 %	85,3 %
Noirs/Afro-américains	3,8 %	3,2 %
Asiatiques	8,4 %	4,8 %
Manifestations idiopathiques	89,8 %	91,7 %
Antécédents d'EP ou de TEV proximale	16,2 %	S. o.*

Tableau 34 – Caractéristiques démographiques initiales des participants aux études

	Étude AMPLIFY	Étude AMPLIFY-EXT
Immobilisation	6,4 %	2,8 %
Cancer (évolutif)	2,7 %	1,7 %
Cancer (antécédents)	9,7 %	9,2 %
Fonction rénale		
$ClCr_e$ normale (> 80 mL/min)	64,5 %	70,1 %
50 < $ClCr_e$ ≤ 80 mL/min	20,3 %	21,6 %
30 < $ClCr_e$ ≤ 50 mL/min	5,7 %	5,3 %
$ClCr_e$ ≤ 30 mL/min	0,5 %	0,2 %
Génotype prothrombotique	2,5 %	3,8 %

* Pour être admis à l'étude AMPLIFY-EXT, les patients devaient avoir subi un épisode d'EP ou de TEV proximale.

Étude AMPLIFY : Les patients ont été répartis au hasard entre les deux groupes de traitement suivants : apixaban à 10 mg, 2 f.p.j. par voie orale pendant 7 jours, puis apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. par voie orale pendant 6 mois, ou énoxaparine à 1 mg/kg, 2 f.p.j. par voie sous-cutanée pendant au moins 5 jours (jusqu'à ce que le RIN soit ≥ 2) et warfarine (RIN cible compris entre 2,0 et 3,0) par voie orale pendant 6 mois.

Les patients qui devaient subir une thrombectomie, se faire insérer un filtre dans la veine cave ou utiliser un agent fibrinolytique ont été exclus de cette étude, ainsi que les patients qui avaient les caractéristiques suivantes : ClCr < 25 mL/min, hépatopathie notable ou hémorragie évolutive. Les patients qui avaient déjà suivi une anticoagulothérapie par voie parentérale (jusqu'à 48 heures) ont été admis à cette étude, tout comme ceux qui n'avaient jamais reçu un tel traitement.

Le RIN des patients qui ont reçu la warfarine est demeuré dans la marge thérapeutique (2,0-3,0) 60,9 % du temps en moyenne.

L'étude AMPLIFY avait pour principal objectif de déterminer si l'apixaban est non inférieur au traitement par l'énoxaparine/la warfarine quant au paramètre regroupant les récidives de TEV symptomatique (TVP ou EP non fatales) confirmées et le décès lié à une TEV sur une période de 6 mois.

Les principaux paramètres de l'étude ont été prédéfinis et évalués de manière séquentielle et hiérarchique pour maintenir le risque général d'erreur de type I (faux positifs) ≤ 5 %. L'apixaban a été comparé à l'énoxaparine/la warfarine aux chapitres suivants : 1) non-infériorité quant au paramètre regroupant la TEV et le décès lié à une TEV, 2) supériorité quant aux hémorragies graves, 3) supériorité quant au paramètre regroupant la TEV et le décès lié à une TEV, et 4) supériorité quant au paramètre regroupant les hémorragies graves et les hémorragies NGIC.

Dans cette étude, l'apixaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine/la warfarine pour ce qui est du paramètre regroupant les récidives de TEV symptomatique (TVP ou EP non fatales) confirmées et le décès lié à une TEV (voir le tableau 35).

Tableau 35 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude AMPLIFY

	Apixaban N = 2609 n (%)	**Énoxaparine/warfarine N = 2635 n (%)**	**Risque relatif (IC à 95 %)**
TEV ou décès lié à une TEV*	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60-1,18)
TVP non fatale§	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP non fatale§	27 (1,0)	23 (0,9)	
Décès lié à une TEV§	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou décès toutes causes confondues	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61-1,08)
Décès toutes causes confondues	41 (1,6)	52 (2,0)	0,79 (0,53-1,19)
TEV ou décès d'origine CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57-1,11)
TEV, décès lié à une TEV ou hémorragie grave	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47-0,83)

* Non-infériorité par rapport à l'énoxaparine/la warfarine ($p < 0,0001$)

§ Par « première manifestation », on entend la première manifestation relevant du paramètre principal qui est survenue chez le sujet. Chaque sujet n'a été compté qu'une seule fois.

La figure 3 représente le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue de la première manifestation relevant du principal paramètre d'efficacité dans les deux groupes de traitement de l'étude AMPLIFY.

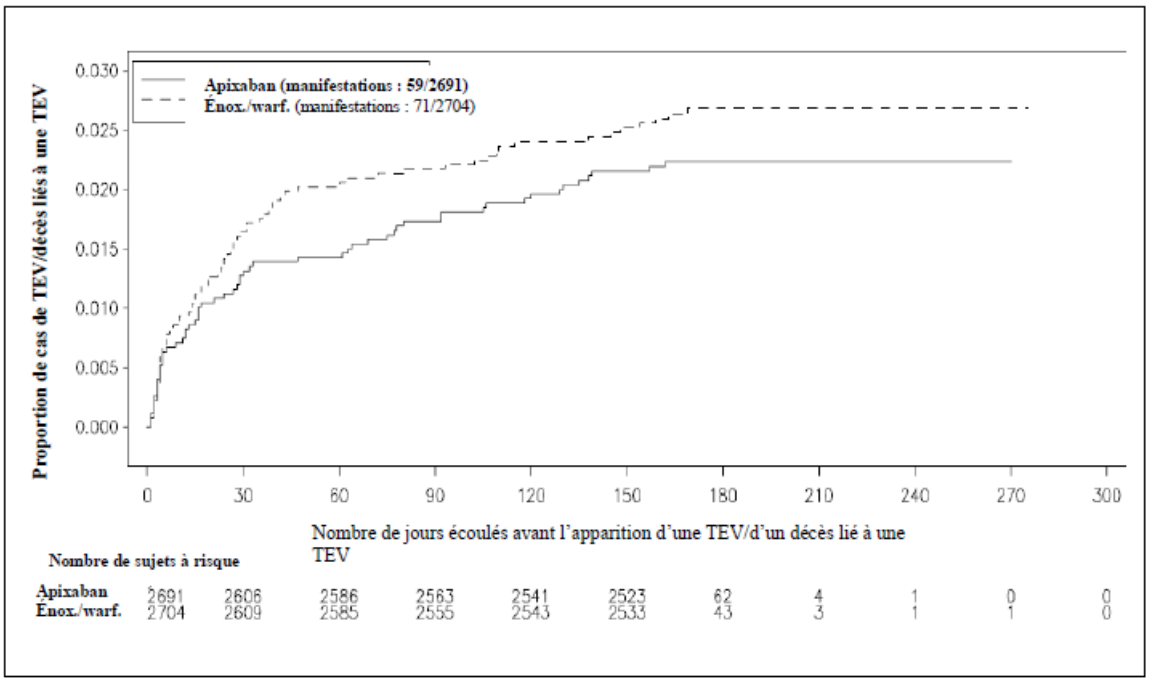


Figure 3 – Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du temps écoulé avant le premier épisode de TVP ou d'EP ou le décès lié à une TEV dans l'étude AMPLIFY (population en intention de traiter)

L'efficacité de l'apixaban dans le traitement initial de la TEV observée chez les patients atteints d'EP (risque relatif : 0,9; IC à 95 % : 0,5-1,6) était comparable à celle observée chez les patients atteints de TVP (risque relatif : 0,8; IC à 95 % : 0,5-1,3). En général, l'efficacité de l'apixaban a été la même dans les différents sous-groupes, notamment ceux qui ont été formés en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale, de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'étendue de l'EP de référence, du siège du thrombus (en cas de TVP) et des antécédents d'utilisation d'héparine par voie parentérale (voir la figure 4).

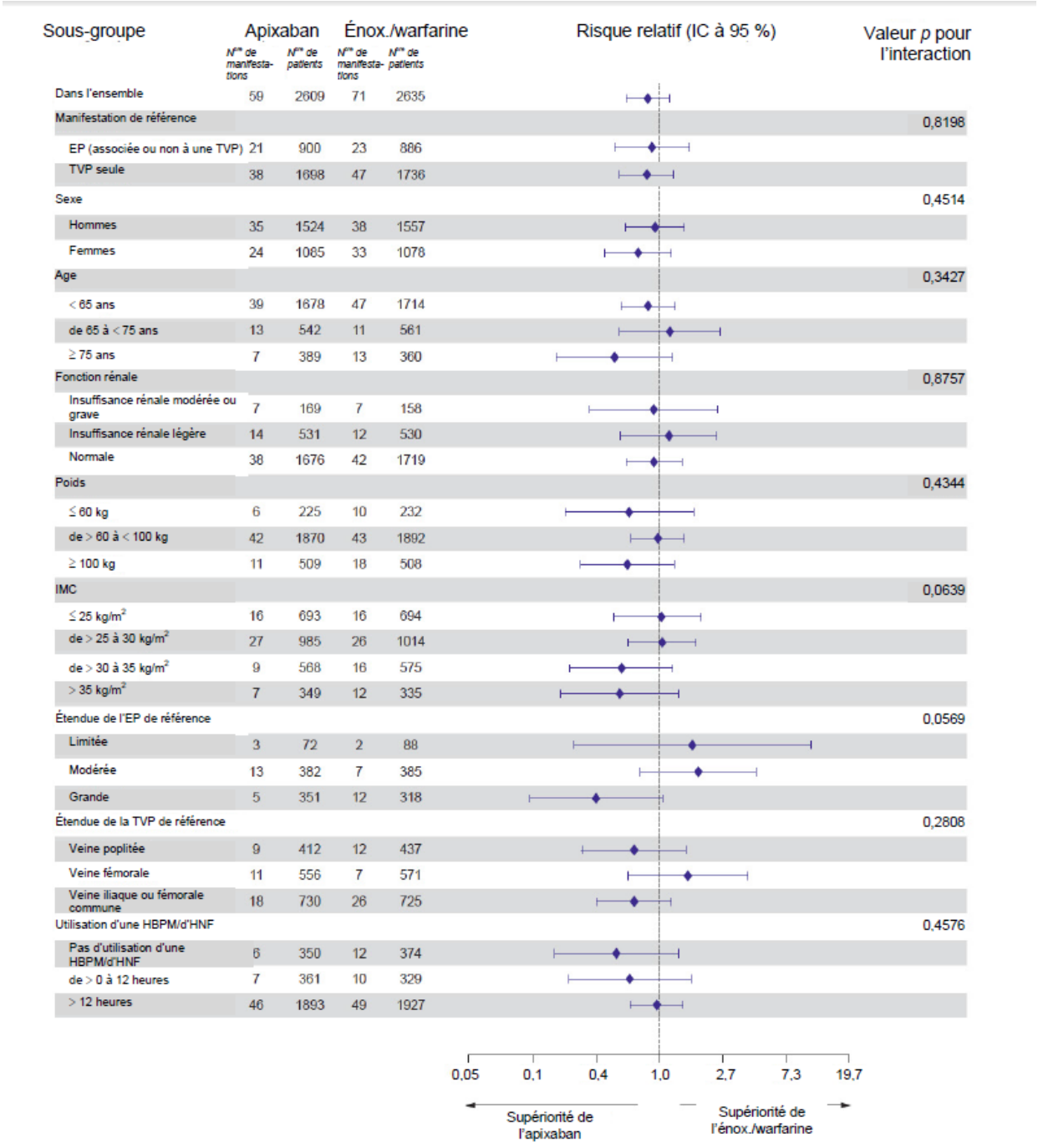


Figure 4 – Risque relatif de récidives de TEV symptomatique (TVP ou EP non fatales) ou de décès lié à une TEV en fonction des caractéristiques initiales

Dans l'étude AMPLIFY, le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité était l'hémorragie grave. L'apixaban s'est révélé statistiquement supérieur à l'énoxaparine/warfarine à cet égard (risque relatif : 0,31; IC à 95 % : 0,17-0,55; $p < 0,0001$; voir le tableau 5).

En général, la fréquence des hémorragies graves et des hémorragies NGIC confirmées (toutes

régions anatomiques confondues) a été plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe énoxaparine/warfarine. Six patients (0,2 %) traités par l'apixaban et 17 patients (0,6 %) traités par l'énoxaparine/warfarine ont subi une hémorragie gastro-intestinale grave selon les critères de l'ISTH.

Quatre patients (0,1 %) du groupe apixaban et 2 patients (0,1 %) du groupe énoxaparine/warfarine ont subi un infarctus myocarde qui a été confirmé.

Étude AMPLIFY-EXT : L'étude AMPLIFY-EXT avait pour but d'évaluer les bienfaits d'un traitement continu par l'apixaban chez des patients pour lesquels il existait une incertitude clinique quant au rapport risque-bienfaits absolu d'un traitement prolongé. Après avoir suivi une anticoagulothérapie initiale de 6 à 12 mois, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir par voie orale de l'apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j., de l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j., ou un placebo pendant 12 mois. Environ un tiers des patients admis à l'étude AMPLIFY-EXT avaient pris part à l'étude AMPLIFY.

L'étude AMPLIFY-EXT avait pour principal objectif de déterminer si l'apixaban est supérieur à un placebo quant au paramètre regroupant les récidives de TEV symptomatique (TVP ou EP non fatales) et le décès toutes causes confondues.

Dans cette étude, l'apixaban s'est révélé supérieur au placebo à cet égard; le risque relatif était de 0,24 (IC à 95 % : 0,15-0,40) dans le cas de l'apixaban à 2,5 mg et de 0,19 (IC à 95 % : 0,11-0,33) dans le cas de l'apixaban à 5 mg ($p < 0,0001$ dans les deux cas; voir le tableau 36).

Tableau 36– Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Risque relatif (IC à 95 %)**		**Valeur *p***
	à 2,5 mg (N = 840)	**à 5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**Apixaban à 2,5 mg vs placebo**	**Apixaban à 5 mg vs placebo**	
	n (%)					
Récidive de TEV ou décès toutes causes confondues	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15-0,40)	0,19 (0,11-0,33)	< 0,0001
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
Décès toutes causes confondues	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
Récidive de TEV ou décès lié à une TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11-0,33)	0,20 (0,11-0,34)	< 0,0001
Récidive de TEV ou décès d'origine CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10-0,32)	0,19 (0,11-0,33)	< 0,0001

TVP non fatale †	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05-0,26)	0,15 (0,07-0,32)	< 0,0001
EP non fatale †	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22-1,21)	0,27 (0,09-0,80)	
Décès lié à une TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06-1,37)	0,45 (0,12-1,71)	
Décès d'origine CV	2 (0,2)	3 (0,4)	10 (1,2)	0,20 (0,04-0,90)	0,31 (0,09-1,11)	
Décès toutes causes confondues	7 (0,8)	4 (0,5)	14 (1,7)	0,49 (0,20-1,21)	0,29 (0,10-0,88)	

* Dans le cas des patients qui ont subi plus d'une manifestation relevant du paramètre composite, on n'a pris en compte que la première manifestation (p. ex., si un sujet a subi une TVP, puis une EP, on n'a pris en compte que l'épisode de TVP).

† Certains sujets ont subi plus d'une manifestation, et leurs résultats ont été retenus pour les deux classifications.

La figure 5 représente le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue de la première manifestation relevant du principal paramètre d'efficacité dans les trois groupes de l'étude AMPLIFY-EXT.

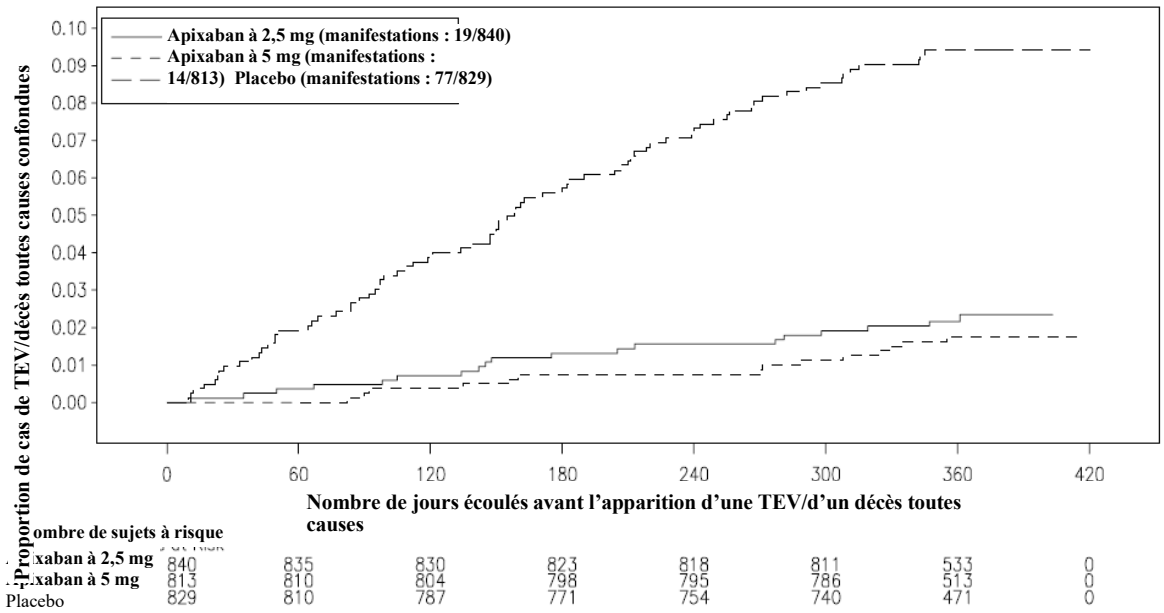


Figure 5 – Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du temps écoulé avant le premier épisode de TVP ou d'EP ou le décès toutes causes confondues dans l'étude AMPLIFY-EXT (population en intention de traiter)

L'efficacité de l'apixaban dans la prévention des récidives de TEV a été la même dans les différents sous-groupes, notamment dans ceux qui ont été formés en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC et de la fonction rénale.

Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité était la survenue d'une hémorragie grave durant le traitement. Dans l'étude AMPLIFY-EXT, les fréquences d'hémorragie grave enregistrées dans les groupes apixaban et placebo étaient similaires. On n'a pas relevé de différence statistiquement significative entre l'apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j. et le placebo quant à la fréquence des hémorragies graves + hémorragies NGIC, à la fréquence des hémorragies mineures et à la fréquence des hémorragies tous types confondus. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la fréquence des hémorragies graves + hémorragies NGIC observée dans le groupe apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. et celle observée dans le groupe placebo. En revanche, la fréquence des hémorragies NGIC, des hémorragies mineures et des hémorragies tous types confondus a été significativement plus élevée dans le groupe apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. que dans le groupe placebo (voir le tableau 6).

La figure 6 représente le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier épisode d'hémorragie grave ou d'hémorragie non grave, mais d'importance clinique dans les trois groupes de l'étude AMPLIFY-EXT.

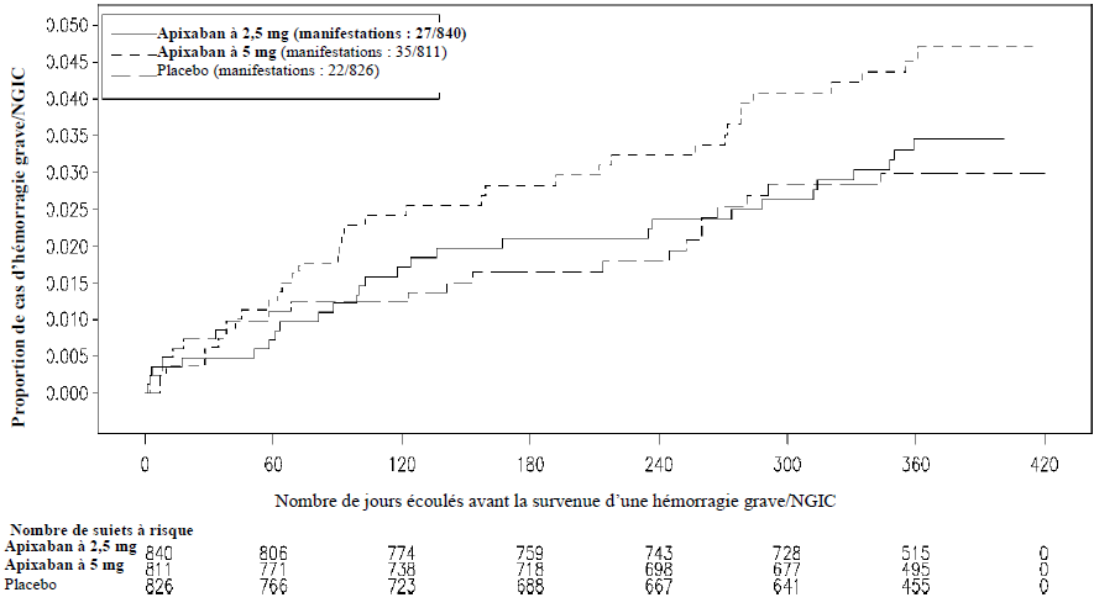


Figure 6 – Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du temps écoulé avant la survenue d'une hémorragie grave/non grave, mais d'importance clinique durant le traitement (étude AMPLIFY-EXT)

On a observé des cas d'hémorragie gastro-intestinale grave selon les critères de l'ISTH chez 1 patient (0,1 %) traité par l'apixaban à 5 mg, 2 f.p.j. et chez 1 patient (0,1 %) du groupe placebo; aucun cas n'a été relevé dans le groupe apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Apixaban est un inhibiteur puissant, réversible et direct du facteur Xa, sur le site actif, sa constante d'inhibition (K_i) étant de 0,08 nM et son affinité pour le facteur Xa étant 30 000 fois supérieure à son affinité pour d'autres protéases de la coagulation chez l'humain. Il n'a pas besoin d'antithrombine III pour exercer son effet inhibiteur sur le facteur Xa. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre, le facteur Xa lié à la prothrombinase et le facteur Xa lié au caillot, en plus de réduire la formation de thrombine in vitro. L'apixaban inhibe aussi le facteur Xa chez le lapin, le rat et le chien, sa K_i étant respectivement de 0,16, de 1,4 et de 1,8 nM, ce qui est proportionnel à sa puissance antithrombotique chez ces espèces. L'apixaban n'exerce pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais il inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine dérivée de protéases situées en amont dans la cascade de la coagulation sanguine. Dans les épreuves de coagulation standard, l'apixaban a un effet ex vivo plus important sur la prolongation du TP que sur celle du TCA chez le rat, le lapin et le chien.

Lorsqu'il était administré en prophylaxie dans des modèles de thrombose artérielle et de thrombose veineuse, l'apixaban a exercé une activité antithrombotique proportionnelle à la dose chez plusieurs espèces, dont le rat, le lapin et le chien, et il a empêché la croissance d'un thrombus préexistant. Les mesures des concentrations plasmatiques d'apixaban effectuées dans le cadre de ces expériences ont révélé des CE_{50} variant approximativement de 0,1 à 7,57 µM pour l'inhibition de la formation de thrombus et le maintien du flux sanguin. Ces concentrations tendaient à être plus élevées chez les espèces où l'affinité de l'apixaban pour le facteur Xa était plus faible (rat et chien). De plus, il semble que l'intervalle thérapeutique de l'apixaban, c'est-à- dire l'intervalle entre les doses permettant d'inhiber la thrombose et celles où le risque d'hémorragie augmente, tendait à varier selon le modèle ou l'espèce.

TOXICOLOGIE

Les principaux résultats observés dans les études de toxicité chronique chez le chien (≤ 1 an) et chez le rat (≤ 6 mois) étaient des effets pharmacologiques réversibles (prolongation minime du TP et du TCA). Aux plus fortes doses évaluées (600 mg/kg/jour chez le rat, 100 mg/kg/jour chez le chien), aucun signe de toxicité sur des organes, y compris le foie, n'a été observé, il n'y a pas eu de saignement ni d'hémorragie manifeste, et l'ASC était respectivement 30 fois et 114 fois plus élevée que celle observée à la dose recommandée de 5 mg (2,5 mg 2 fois par jour) chez l'humain pour la prévention de la TEV.

Carcinogenèse

L'administration d'apixaban pendant 2 ans ne s'est pas révélée cancérogène chez la souris à des doses ≤ 3000 mg/kg/jour ni chez le rat à des doses ≤ 600 mg/kg/jour. À ces doses, l'ASC de l'apixaban équivalait à ≤ 30 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

Toxicologie de la reproduction

L'apixaban n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles chez le rat à des doses ≤ 600 mg/kg, soit des doses où l'ASC équivalait à ≤ 30 fois celle obtenue chez l'humain à la dose recommandée.

L'apixaban, qui a été administré à des rates à des doses ≤ 1000 mg/kg/jour au début de la

gestation et pendant toute la durée de la lactation, n'a eu aucun effet sur les petits (génération F_1) à la dose de 25 mg/kg/jour, dose où l'ASC équivalait à 9,8 fois celle obtenue chez l'humain à la dose recommandée. Les effets sur les femelles de la génération F_1 se sont limités à une réduction des indices d'accouplement et de fertilité aux doses ≥ 200 mg/kg/jour, doses où l'ASC équivalait à ≥ 36 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose recommandée. Toutefois, la diminution des indices d'accouplement chez la génération F_1 a une portée clinique négligeable, car ces effets étaient minimes et ne se sont produits que lorsque l'ASC était nettement plus élevée que celle obtenue chez l'humain à la dose recommandée.

Mutagenèse

L'apixaban n'a pas eu d'effet mutagène lors des essais in vitro de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames), ni d'effet clastogène in vitro (analyse cytogénétique de cellules ovariennes de hamster chinois) et in vivo (étude cytogénétique in vivo/in vitro d'un mois sur des lymphocytes du sang périphérique de rats). Aucun signe de génotoxicité n'a été relevé dans une étude sur le micronoyau menée chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Pinto DJP, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, *et al.* Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation Factor-Xa**.** J Med Chem 2007; 50:5339–56.

2. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct Factor-Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. J Thromb Haemost. 2007; 5:2368–75.

3. Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PY, Pinto DJ, *et al.* Apixaban, an oral, direct and highly selective Factor-Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. J Thromb Haemost 2008; 6(5):820-9.

4. Wong PC, Watson CA, Crain EJ**.** Arterial antithrombotic and bleeding time effects of apixaban, a direct Factor-Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy in rabbits. J Thromb Haemost 2008; 6:1736-41.

5. Wong P, Crain EJ, Watson CA, Xin B. Favorable therapeutic index of the direct Factor-Xa inhibitors, apixaban and rivaroxaban, compared to the thrombin inhibitor dabigatran in rabbits. J Thromb Haemost 2009; 7:1313-20. Publication électronique, le 3 juin 2009.

6. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, *et al.* Apixaban metabolism and pharmacokinetics following oral administration to humans. Drug Metab Dispos 2009; 37(1):74-81.

7. Jiang X, Crain EJ, Luettgen JM, Schumacher WA, Wong PC. Apixaban, an oral direct Factor-Xa inhibitor, inhibits human clot-bound Factor-Xa activity in vitro. Thromb Haemost 2009; 101(4):780-2.

8. Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Mitroka J, Maxwell BD, *et al.* Comparative metabolism of C-14 Labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans. Drug Metab Dispos 2009; 37(8):1738-48. Publication électronique, le 6 mai 2009.

9. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Ansell JE, Chen D, *et al.* Randomized double-blind comparison of apixaban and enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement: The ADVANCE-1 Trial. N Engl J Med 2009; 361:594-604.

10. Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Crain EJ, He B, *et al.* Metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the Factor-Xa inhibitor apixaban in rabbits. J Thromb Thrombolysis 2010; 29(1):70-80. Publication électronique, le 23 octobre 2009.

11. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CA, *et al.* In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. Drug Metab Dispos 2010; 38(3):448-58. Publication électronique, le 25 novembre 2009.

12. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, and the ADVANCE-2 Investigators. Randomised double-blind comparison of apixaban and once-daily enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement: the ADVANCE-2 trial. Lancet 2010; 375:807-15.

13. Schumacher WA, Bostwick JS, Stewart AB, Steinbacher TE, Xin B, Wong PC. Effect of the direct Factor-Xa inhibitor apixaban in rat models of thrombosis and hemostasis. J Cardiovasc Pharmacol. Publication électronique, le 6 mars 2010.

14. Lassen MR, et al, for the ADVANCE-3 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thrombophylaxis after hip replacement. New Engl J Med 2010; 363:2487-2498.

15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

16. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):806-17.

17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al*. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:799-808.

18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al*. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013, 368: 699-708.

19. PrELIQUIS® apixaban tablets 2.5 mg, and 5 mg, Control no # 288960, Product Monograph, Pfizer Canada Inc (Bristol-Myers Squibb Canada). (11 février 2025).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrACH-APIXABAN
Comprimés d'apixaban

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'ACH-APIXABAN pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux utilisateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ACH-APIXABAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
ACH-APIXABAN est utilisé chez l'adulte dans les circonstances suivantes :

- **Arthroplastie de la hanche ou du genou :** pour empêcher des caillots de sang de se former après une opération visant à remplacer une hanche ou un genou;
- **Fibrillation auriculaire :** pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC; lésion d'une partie du cerveau causée par une interruption de l'irrigation sanguine de celle-ci) ou d'embolie systémique (blocage soudain d'un vaisseau sanguin par un caillot chez les personnes qui ont une maladie du cœur appelée *fibrillation auriculaire* [battements cardiaques irréguliers]);
- **Caillots sanguins :** pour traiter la thrombose veineuse profonde (formation d'un caillot sanguin dans une veine de la jambe) et l'embolie pulmonaire (présence d'un caillot sanguin dans un vaisseau des poumons) et pour réduire le risque de réapparition de telles maladies.

Les effets de ce médicament :

ACH-APIXABAN appartient à une classe de médicaments appelés anticoagulants. Il aide à empêcher la formation de caillots dans le sang en bloquant l'action d'une des molécules qui participent à la

coagulation du sang (le facteur Xa).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
- Vous avez des lésions qui risquent de saigner, y compris si vous avez eu des saignements dans le cerveau (accident vasculaire cérébral);
- Vous avez certains types de saignements anormaux, par exemple, si vous avez eu une hémorragie gastrique récemment, à cause d'un ulcère d'estomac;
- Vous avez une hémorragie évolutive (surtout si vous avez tendance à saigner beaucoup);
- Vous avez une maladie grave du foie qui fait augmenter le risque de saignements (coagulopathie d'origine hépatique);
- Vous prenez déjà des médicaments pour prévenir les caillots sanguins, p. ex., de la warfarine (COUMADIN®), de l'héparine, du rivaroxaban (XARELTO®) ou du dabigatran (PRADAXA®), à moins que votre médecin ait décidé de vous faire passer d'un tel médicament à ACH-APIXABAN;
- Vous prenez aussi du prasugrel (EFFIENT®) ou du ticagrélor (BRILINTA®);
- Vous êtes enceinte; ACH-APIXABAN n'est pas recommandé durant la grossesse, car on ne connaît pas ses effets sur le fœtus;
- Vous prenez du kétoconazole par voie orale (médicament utilisé contre les infections à levures);
- Vous portez un cathéter pour l'analgésie épidurale ou spinale, ou si on vous a enlevé un tel cathéter il y a moins de cinq heures. Votre médecin saura quelles sont les précautions à prendre. ACH-APIXABAN n'est pas recommandé pour les patients qui reçoivent des médicaments contre la douleur par épidurale après une opération;
- Vous avez une valve cardiaque artificielle;
- Vous avez moins de 18 ans;
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'apixaban (ingrédient actif d'ACH-APIXABAN) ou à n'importe quel autre ingrédient d'ACH-APIXABAN; vous trouverez plus loin la liste des autres ingrédients, à la section « Les ingrédients non médicinaux ».

L'ingrédient médicinal :
Apixaban

Les ingrédients non médicinaux :
Lactose anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

Ingrédients de l'enrobage : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune (2,5 mg) et oxyde de fer rouge (5 mg).

Les présentations :
Comprimés enrobés, de couleur jaune, dosés à 2,5 mg par comprimé.
Comprimés enrobés de couleur rose, dosés à 5 mg par comprimé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ne cessez pas de prendre ACH-APIXABAN sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous interrompez votre traitement par ACH-APIXABAN, des caillots sanguins pourraient se former et provoquer un accident vasculaire cérébral ou d'autres complications pouvant entraîner la mort ou de graves incapacités.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ACH-APIXABAN en présence des affections ou circonstances suivantes :

- toute circonstance qui s'accompagne d'un risque accru de saignement. Exemples :
  - **Troubles hémorragiques**
  - **Ulcère actif ou récent** de l'estomac ou de l'intestin
  - **Infection du cœur** (endocardite bactérienne)
  - **Hémorragie récente au cerveau** (accident vasculaire cérébral hémorragique)
  - **Pression sanguine très élevée**, non contrôlée par un traitement médical
  - **Opération récente au cerveau, à la colonne vertébrale ou à un œil**
- **maladie grave des reins**
- **maladie du foie légère ou modérée**
- **syndrome des antiphospholipides**
- **insertion d'un tube (cathéter) dans votre dos**
- **injection dans votre colonne vertébrale (comme une épidurale) dans les 5 heures précédentes**, pour une anesthésie ou le soulagement de la douleur
- **opération pour une fracture de la hanche**, parce qu'on n'a pas étudié l'emploi d'ACH-APIXABAN dans ce cas
- vous avez 75 ans ou plus.

ACH-APIXABAN n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Grossesse et allaitement
Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit.

On ne connaît pas les effets que pourrait avoir ACH-APIXABAN sur la grossesse ou sur un bébé à naître. Vous ne devriez pas prendre ACH-APIXABAN si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant le

traitement par ACH-APIXABAN, **informez-en immédiatement votre médecin**.

On ne sait pas si ACH-APIXABAN passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ACH-APIXABAN.

Néphropathie liée aux anticoagulants
Cette affection, qui est causée par les médicaments anticoagulants et qui entraîne de graves dommages aux reins, a été signalée chez un certain nombre de patients traités par ACH-APIXABAN. Elle provoque des saignements dans les reins, ce qui entraîne parfois la présence de sang dans l'urine. Les reins ne peuvent donc plus fonctionner adéquatement. Votre professionnel de la santé pourrait évaluer le fonctionnement de vos reins pendant votre traitement par ACH-APIXABAN. Si vous présentez des symptômes de néphropathie liée aux anticoagulants pendant votre traitement, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même des médicaments qui s'achètent sans ordonnance ou des produits naturels, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Certains médicaments peuvent amplifier les effets d'ACH-APIXABAN, tandis que d'autres peuvent les atténuer. Si vous prenez de tels médicaments, il reviendra à votre médecin de décider si vous pouvez employer ACH-APIXABAN et si votre état doit être surveillé de près.

Médicaments pouvant interagir avec ACH-APIXABAN :
Médicaments qui peuvent amplifier les effets d'ACH-APIXABAN :
Le risque de saignement augmente si ACH-APIXABAN est pris avec l'un des médicaments suivants :
- certains **médicaments contre les infections causées par des levures** (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole);
- certains **antiviraux contre le VIH et le sida** (comme le ritonavir);
- d'autres **agents utilisés pour prévenir la coagulation du sang** (comme l'énoxaparine, le clopidogrel et le prasugrel);
- **des médicaments contre l'inflammation** ou **la douleur** (comme l'aspirine et le naproxène);
- **des médicaments contre l'hypertension et les maladies du cœur** (**comme** le diltiazem);
- certains **médicaments contre les infections causées par des bactéries** (**comme** la clarithromycine);
- **des médicaments contre la dépression ou l'anxiété** (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] comme la fluoxétine, le citalopram, la sertraline, l'escitalopram, la venlafaxine et la duloxétine).

Médicaments qui peuvent atténuer les effets d'ACH-APIXABAN:
- **médicaments contre la tuberculose** ou **d'autres infections** (comme la rifampine, ou rifampicine);
- **médicaments contre l'épilepsie et les crises convulsives** (comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital);
- **le millepertuis** (plante médicinale utilisée contre la dépression).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ACH-APIXABAN peut être pris avec ou sans nourriture.

ACH-APIXABAN doit être pris régulièrement, tel que prescrit, pour que ses résultats soient optimaux. Les interruptions temporaires doivent être évitées, à moins qu'elles ne soient recommandées par votre médecin.

Posologie habituelle chez l'adulte :
Arthroplastie de la hanche ou du genou
Prenez un comprimé de 2,5 mg deux fois par jour (un le matin et un le soir). Prenez vos comprimés à la même heure tous les jours, de préférence, à 12 heures d'intervalle. Avalez-les tout ronds, avec de l'eau. NE les mastiquez PAS. NE cessez PAS de prendre ce médicament sans en avoir parlé à votre médecin.

Prenez toujours ACH-APIXABAN exactement comme votre médecin vous l'a dit. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez de la difficulté à avaler le(s) comprimé(s) Respectez la marche à suivre ci-dessous pour écraser le(s) comprimé(s) ACH-APIXABAN. Cela aidera à vous assurer que vous prenez la totalité des comprimés écrasés.

Marche à suivre
- Utilisez un pilon et un mortier, ou un outil semblable, pour écraser le(s) comprimé(s)
- Transférez la poudre dans un verre ou dans un petit bol
- Si vous utilisez de l'eau :
  - Ajoutez une petite quantité d'eau (30 mL) au mortier et au pilon/à l'outil et mélangez
  - Versez l'eau dans le verre
  - Mélangez la poudre avec l'eau et buvez le

tout immédiatement
- Rincez le verre avec une petite quantité d'eau et buvez cette eau immédiatement

Durée du traitement
Après une importante opération à la **hanche**, le traitement dure habituellement jusqu'à 38 jours.

Après une importante opération au **genou**, le traitement dure habituellement jusqu'à 14 jours.

Ne cessez pas de prendre ACH-APIXABAN sans en avoir parlé à votre médecin, car, si vous mettez fin au traitement trop tôt, le risque de formation d'un caillot pourrait augmenter.

Fibrillation auriculaire
Chez la plupart des patients présentant une fibrillation auriculaire, la dose recommandée d'ACH-APIXABAN est de 5 mg par voie orale deux fois par jour.

Selon votre âge, votre poids et l'état de vos reins, votre médecin pourrait vous prescrire une dose de 2,5 mg deux fois par jour.

Si vous prenez actuellement de la warfarine (un autre anticoagulant) ou que vous recevez un anticoagulant par injection et que votre médecin a décidé qu'ACH-APIXABAN était approprié pour vous, assurez-vous de demander à votre médecin quand et comment il est préférable d'effectuer la substitution et de commencer à prendre ACH-APIXABAN.

Si vous faites de la fibrillation auriculaire et que vous arrêtez de prendre ACH-APIXABAN sans en parler à votre médecin, vous risquez de faire un AVC ou d'avoir d'autres complications liées à la formation d'un caillot sanguin qui pourraient entraîner la mort ou de graves incapacités.

Traitement et prévention des caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons :

Prenez 10 mg d'ACH-APIXABAN deux fois par jour (soit deux comprimés à 5 mg le matin et deux le soir) pendant 7 jours. Après ce traitement initial de 7 jours, vous prendrez 5 mg d'ACH-APIXABAN deux fois par jour (soit un comprimé à 5 mg le matin et un le soir).

Au bout d'au moins 6 mois de traitement, il se peut que votre médecin vous dise de prendre 2,5 mg d'ACH-APIXABAN deux fois par jour (soit un comprimé à 2,5 mg le matin et un le soir).

Durée du traitement
Le traitement par ACH-APIXABAN est un traitement de longue durée; par conséquent, vous devrez le poursuivre tant que votre médecin ne vous aura pas dit de l'arrêter.

Surdose :

Si vous avez pris une trop grosse dose d'ACH-APIXABAN, **dites-le immédiatement à votre médecin**.

Votre risque de saignement pourrait augmenter. En cas d'hémorragie, vous pourriez avoir besoin d'une opération ou d'une transfusion de sang.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ACH-APIXABAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez manqué une dose, prenez le médicament dès que vous vous en souvenez et continuez votre dose quotidienne restante d'ACH-APIXABAN; Continuez ensuite à prendre un comprimé, deux fois par jour comme d'habitude.

Ne doublez pas une dose pour compenser un oubli.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ACH-APIXABAN peut entraîner des effets indésirables, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si, après avoir pris ce médicament, vous observez n'importe lequel des signes ou des symptômes décrits ci-dessous.

Comme les autres médicaments de sa classe (les anticoagulants), ACH-APIXABAN peut entraîner des saignements qui pourraient causer une anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang, ce qui peut occasionner de la fatigue et de la pâleur). Il se peut dans certains cas que les saignements ne soient pas apparents. La nausée (le mal de cœur) est aussi un effet secondaire courant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate-ment
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	**Anémie :** fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
	Présence de sang dans l'urine (qui rend l'urine rose ou rouge)		✓	
	Bleus sur la peau et enflure		✓	
	Saignement : – dans vos yeux – des gencives et présence de sang dans les crachats – du rectum – règles anormalement abondantes ou prolongées		✓	
Peu fréquent	Saignement après l'opération (ce qui occasionne des bleus ou une enflure) ou écoulement de sang ou de liquide de la plaie chirurgicale		✓	
	Saignement dans l'estomac ou l'intestin, ou présence de sang dans les selles		✓	
	Saignements de nez		✓	
	Problèmes de foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate-ment
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Basse pression sanguine : étourdissements, évanouissements et vertiges, pouvant se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée	✓		
Rare	Saignement : – dans un muscle		✓	
Fréquence inconnue	**Réaction allergique:** eruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	Néphropathie liée aux anticoagulants (dommages graves aux reins causés par les médicaments anticoagulants) : saignements dans les reins qui entraînent parfois la présence de sang dans l'urine et qui empêchent les reins de fonctionner adéquatement			✓

Sachez aussi que la prise de médicaments d'ordonnance comporte certains risques et que certains de ces risques sont peut-être encore inconnus à l'heure actuelle.

Ne soyez pas effrayé par cette liste d'effets secondaires. Il est possible qu'aucun d'eux ne se produise.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu survenant lors de la prise d'ACH-APIXABAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez votre médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

N'utilisez pas ACH-APIXABAN après la date de péremption (celle-ci est inscrite sur l'emballage, la plaquette ou le flacon après la mention « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés aux égouts ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou

- Téléphonant sans frais 1-866- 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur ACH-APIXABAN:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant <https://www.accordhealth.ca>, ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St.Charles, Suite 704
Kirkland, Qc, H9H 5B9
Canada

Les marques listées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs.

Dernière révision: le 17 juillet 2025