

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrBio-APIXABAN**

Comprimés d'apixaban

2,5 mg et 5 mg

Anticoagulant

Biomed Pharma  
1-B 9450 Boulevard Langelier  
Saint-Léonard, Quebec  
H1P 3H8

Date de préparation:  
10 juin 2022

Numero de Contrôle: 264053

## Table des matières

<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
LES EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	21
SURDOSAGE .....	27
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	32
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	32
<b>PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>34</b>
INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	34
ESSAIS CLINIQUES .....	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	63
TOXICOLOGIE.....	64
LES RÉFÉRENCES.....	65
<b>PARTIE III: INFORMATION DES CONSOMMATEURS .....</b>	<b>67</b>

## PrBio-APIXABAN

Comprimés d'apixaban  
2,5 mg et 5 mg

### PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/force	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 2,5 mg et 5 mg	Lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, sulfate laurique de sodium, dioxyde de titane, triacétine, oxyde de fer rouge (comprimés de 5 mg) et oxyde de fer jaune (comprimés de 2,5 mg).

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Bio-APIXABAN (apixaban) est indiqué pour:

- La prévention des événements thromboemboliques veineux (VTE) chez les patients adultes qui ont subi une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche.
- La prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.
- Le traitement des événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [PE]) et la prévention de la TVP récurrente et PE.

#### Gériatrie (≥ 65 ans d'âge)

Des études cliniques sur la prévention des TEV, la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (SPAF), le traitement de la TVP et du PE et la prévention de la TVP récurrente et du PE incluaient des patients ≥ 65 ans d'âge (voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, déficience rénale, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### Pédiatrie (< 18 ans d'âge)

L'innocuité et l'efficacité de Bio-APIXABAN n'ont pas été établies chez les enfants; SantéCanada 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

- Saignement actif cliniquement significatif, y compris les saignements gastro-intestinaux.
- Lésions ou affections présentant un risque accru de saignement cliniquement significatif, p. ex. infarctus cérébral récent (ischémique ou hémorragique), ulcère gastro-duodéal actif avec saignements récents, patients présentant une déficience spontanée ou acquise de l'hémostase.

- Maladie hépatique associée à un risque de saignement coagulopathie et cliniquement pertinent (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique](#))
- Traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des CYP 3A4 et p-glycoprotéine (P-gp) tels que leazole-antimycotiques, par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole, et inhibiteurs de la protéase du VIH, par exemple, ritonavir (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses](#), et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp](#))
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, y compris
  - Héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir un cathéter veineux ou artériel central breveté,
  - Les héparines de faible poids moléculaire (HBPM), telles que énoxaparine et daltéparine,
  - Dérivés d'héparine, tels que fondaparinux, et
  - Anticoagulants oraux, tels que la warfarine, la dabigatran, la rivaroxaban, sauf dans les circonstances d'une thérapie par commutation vers ou à partir de l'apixaban.
- Hypersensibilité au Bio-APIXABAN (apixaban) ou à tous les ingrédients de la formulation. Pour une liste complète des ingrédients voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### LA DISCONTINUATION PRÉMATURÉE DE TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS BIO-APIXABAN, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.

Pour réduire ce risque, considérez la couverture avec un autre anticoagulant si Bio-APIXABAN est discontinué pour une raison autre que le saignement pathologique ou l'achèvement d'un cours de thérapie.

Les avertissements et précautions suivants sont énumérés dans l'ordre alphabétique.

#### **Saignement**

La possibilité d'une hémorragie doit être envisagée dans l'évaluation de l'état de tout patient anticoagulé. Comme pour tous les anticoagulants, le Bio-APIXABAN (l'apixaban) doit être utilisé avec prudence dans les circonstances associées à un risque accru de saignement. Le saignement peut se produire sur n'importe quel site pendant la thérapie avec Bio-APIXABAN. Une chute inexplicée de l'hémoglobine, de l'hématocrite ou de la pression artérielle devrait mener à la recherche d'un site 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.

Les patients à risque élevé de saignement ne devraient pas être prescrits Bio-APIXABAN (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Si des saignements graves se produisent, le traitement par Bio-APIXABAN doit être interrompu et la source du saignement est examinée rapidement.**

Une surveillance clinique rapprochée (c.-à-d., recherchant des signes de saignement ou d'anémie) est recommandée tout au long de la période de traitement. Cela peut inclure la recherche de signes évidents de saignements, par exemple les hématomes, épistaxis, ou l'hypotension, le dépistage du sang occulte dans les selles, la vérification de l'hémoglobine sérique pour une diminution significative, etc, surtout si d'autres facteurs/conditions qui augmentent généralement le risque d'hémorragie est également présent. (voir le tableau 1 ci-dessous).

**Tableau 1 – Facteurs qui augmentent le risque hémorragique**

Facteurs augmentant les niveaux plasmatiques l'apixaban	Déficience rénale grave (eCrCl < 30 mL/min)
	Traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs forts des <b>deux</b> CYP 3A4 et P-gp
Interactions pharmacodynamiques	NSAID
	Inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, y compris ASA, clopidogrel, prasugrel, le ticagrelor
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
Maladies/procédures avec des risques hémorragiques spéciaux	Troubles de la coagulation congénitale ou acquise
	Thrombocytopénie ou défauts fonctionnels des plaquettes
	Hypertension artérielle sévère non contrôlée
	Maladie gastro-intestinale ulcéreuse active
	Saignements gastro-intestinaux récents
	Hémorragie intracrânienne récente
	Anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales
	Chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente
	Bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire
Autres	Âge > 75 ans

L'administration concomitante Bio-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](#)).

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et ayant une condition qui justifie une thérapie antiplaquettaire simple ou double, une évaluation minutieuse des avantages potentiels contre les risques devrait être faite avant de combiner cette thérapie avec le Bio-APIXABAN.

Chez les patients à risque élevé après une thrombose coronarienne aiguë, l'apixaban 5 mg bid, en complément du traitement standard anti-plaquettaire, a entraîné une augmentation significative des saignements (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Patients atteints du syndrome coronaire post-aigu](#)).

L'utilisation de thrombolytiques doit généralement être évitée lors d'un infarctus aigu du myocarde (AMI) ou d'un accident vasculaire cérébral aigu chez les patients traités par l'apixaban, en raison du risque accru prévu d'hémorragie majeure.

## **Cardiovasculaire**

### ***Patients atteints d'une maladie valvulaire***

L'innocuité et l'efficacité des l'apixaban n'ont pas été étudiées chez des patients avec des valvules cardiaques prothétiques ou avec des cardiopathies rhumatismales hémodynamiquement significatives, en particulier une sténose mitrale. Il n'y a pas de données à l'appui que Bio-APIXABAN 5 mg deux fois par jour ou 2,5 mg deux fois par jour fournit une anticoagulation adéquate chez les patients avec des valvules cardiaques prothétiques, avec ou sans fibrillation auriculaire. Par conséquent, l'utilisation de Bio-APIXABAN n'est pas recommandée dans ce paramètre.

Dans l'étude pivotale ARISTOTLE, qui a évalué APIXABAN dans la prévention de l'AVC dans la fibrillation auriculaire par rapport à la warfarine, 18% des patients présentaient une autre maladie valvulaire, notamment une sténose aortique, une régurgitation aortique et une régurgitation mitrale. Dans l'essai AVERROES, qui a également évalué APIXABAN chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, comparé à l'ASA, 23% présentaient une autre maladie valvulaire de nature similaire à celle décrite ci-dessus dans l'essai ARISTOTLE.

## **Interactions médicamenteuses**

### ***Inhibiteurs de CYP 3A4 et de la glycoprotéine-P (P-gp)***

La co-administration de l'apixaban avec du kétoconazole (400 mg q.d.), un puissant inhibiteur du CYP 3A4 et du P-gp, a conduit à une augmentation de 2 fois de l'AUC l'apixaban moyenne et à une augmentation de 1,6 du l'apixaban Cmax. Par conséquent, l'utilisation de Bio-APIXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des CYP 3A4 et P-gp, tels que leazole-antimycotiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole), et le VIH inhibiteurs de protéase (p. ex., ritonavir) (voir contre-indications). Ces produits pharmaceutiques peuvent augmenter l'exposition l'apixaban par deux fois (voir [interactions médicamenteuses, inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp](#)).

### ***Inducteurs de CYP 3A4 et P-gp***

L'utilisation concomitante de Bio-APIXABAN avec de fortes inducteurs de CYP 3A4 et de P-gp (par exemple, la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis) réduit l'exposition au l'apixaban. L'utilisation combinée de Bio-APIXABAN avec des inducteurs forts de CYP 3A4 et de P-gp devrait généralement être évitée puisque l'efficacité du Bio-APIXABAN peut être compromise (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Les inducteurs des CYP 3A4 et P-gp). Paradoxalement, des saignements accrus ont été observés chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire prenant des inducteurs concomitants avec soit de l'apixaban, soit de la warfarine (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Les inducteurs des CYP 3A4 et P-gp, Tableau 10](#)).

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### ***Insuffisance hépatique***

Bio-APIXABAN est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie hépatique associée à un risque de saignement coagulopathie et cliniquement pertinent (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). BIO-APIXABAN n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une déficience hépatique grave (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Déficience hépatique](#)). BIO-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B) (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Déficience hépatique](#)).

Patients présentant des enzymes hépatiques élevées (ALT/AST > 2 x ULN, ou bilirubine totale ≥ 1,5 x ULN) ont été exclus dans les essais cliniques. Par conséquent, Bio-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

## **Considérations péri-opératoires/procédurales**

Comme avec tout anticoagulant, les patients sur Bio-APIXABAN qui subissent une chirurgie ou des procédures invasives sont à risque accru de saignement. Dans ces circonstances, l'arrêt temporaire de la Bio-APIXABAN peut être exigé.

### ***Phase pré-opératoire***

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, Bio-APIXABAN doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention, si possible, en raison d'un risque accru de saignement, et basé sur le jugement clinique du médecin. Si la procédure ne peut être retardée, l'augmentation du risque de saignement doit être évaluée en fonction de l'urgence de l'intervention. Bien qu'il y ait des données limitées, chez les patients à risque plus élevé de saignement ou dans la chirurgie majeure où l'hémostase complète peut être exigée, envisagez d'arrêter Bio-APIXABAN au moins 48 heures avant la chirurgie, selon les

circonstances cliniques. Le Bio-APIXABAN doivent être redémarrés après la chirurgie ou les interventions chirurgicales dès qu'il a été déterminé qu'une hémostase adéquate a été établie.

### ***Anesthésie spinale péri-opératoire, ponction lombaire***

Lorsque l'anesthésie neuraxial (péridurale/spinale) ou la ponction spinale est effectuée, les patients traités par antithrombotiques pour la prévention des complications thromboemboliques sont à risque pour le développement d'une péri durale ou d'un hématome spinal qui peut entraîner une longue durée lésions neurologiques ou paralysie permanente.

**Le risque de ces phénomènes est encore accru par l'utilisation de cathéters à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase. En conséquence, les cathéters péris durale ou intrathécale doivent être enlevés au moins 5 heures avant la première dose de Bio-APIXABAN. Le risque peut également être augmenté par une péri durale traumatique ou répétée ou une ponction spinale. Si la perforation traumatique se produit, l'administration de BIO-APIXABAN devrait être retardée pendant 24 heures.**

Les patients qui ont subi une ponction de la péri durale et qui reçoivent de Bio-APIXABAN doivent être fréquemment surveillés pour les signes et symptômes de déficience neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonction intestinale ou vésicale). Si des déficits neurologiques sont constatés, un diagnostic et un traitement urgents sont nécessaires.

Le médecin devrait tenir compte de l'avantage potentiel par rapport au risque avant l'intervention neuraxial chez les patients anticoagulés ou d'être anticoagulants pour thromboprophylaxie et d'utiliser Bio-APIXABAN seulement lorsque les avantages l'emportent nettement sur les risques possibles. Un cathéter de la péri durale ne doit pas être retiré plus tôt que 24 heures après la dernière administration de Bio-APIXABAN.

### ***Période postérieure à la procédure***

Bio-APIXABAN devrait être redémarré après une intervention invasive ou chirurgicale dès qu'une hémostase adéquate a été établie et que la situation clinique le permet, afin d'éviter un risque accru de thrombose inutile.

### **Pulmonaire**

Bio-APIXABAN n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine héparine pour le traitement des TEV chez les patients souffrant d'embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables, ou qui peuvent recevoir thrombolyse ou embolectomie pulmonaire, puisque l'innocuité et l'efficacité de l'apixaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

### **Patients atteints du syndrome des antiphospholipides**

L'emploi d'anticoagulants oraux directs (AOD), y compris Bio-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 récurrence de manifestations thrombotiques. L'efficacité et l'innocuité Bio-APIXABAN chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides n'ont pas été établies.

### **Rénale**

#### ***Déficience rénale***

Déterminer la clairance de la créatinine estimée (eCrCl) chez tous les patients avant d'instituer Bio-APIXABAN (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Bio-APIXABAN n'est pas recommandé chez les patients souffrant de clairance de la créatinine < 15 ml/min, ou chez ceux qui sont en dialyse (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Insuffisance rénale](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Insuffisance rénale](#))

## Prévention des accidents vasculaires cérébraux 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 est de 25 à 30 mL/min, sauf s'ils répondent à au moins deux (2) des critères de réduction de la dose : âge  $\geq$  80 ans, poids  $\leq$  60 kg ou taux de créatinine sérique  $\geq$  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 avec eCrCL 15-24 mL/min, aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées.

### **Populations spéciales**

#### ***Femmes enceintes***

Il n'y a pas de données provenant de l'utilisation de l'apixaban chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. L'apixaban n'est pas recommandé pendant la grossesse.

#### ***Femmes allaitantes***

On ne sait pas si l'apixaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Les données disponibles chez les animaux ont montré l'excrétion de l'apixaban dans le lait. Chez les rats, cela a entraîné un taux élevé de ratios plasma lait-mère (l'apixaban AUC  $\sim$  30, Cmax  $\sim$  8).

Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit pour interrompre l'allaitement maternel ou pour interrompre/s'abstenir de la thérapie BIO-APIXABAN.

#### ***Les patients de chirurgie de fracture de hanche***

L'apixaban n'a pas été étudié dans des essais cliniques chez des patients qui subissent une chirurgie de fracture de la hanche pour évaluer l'efficacité et la sécurité chez ces patients. Par conséquent, BIO-APIXABAN n'est pas recommandé chez ces patients.

#### ***Pédiatrie (< 18 ans d'âge)***

L'efficacité et l'innocuité d'BIO-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 de BIO-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](#)).

#### ***Geriatrics ( $\geq$ 65 ans d'âge)***

- Prévention des TEV suite à une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou: aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Du nombre total de patients dans les études cliniques de l'apixaban dans la prévention TEV après une chirurgie orthopédique majeure (N = 5924), 50 pour cent étaient 65 et plus, tandis que 16 pour cent étaient 75 et plus.
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (SPAF): aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si les critères de réduction de la dose sont remplis (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Parmi les patients des études ARISTOTLE et AVERROES, environ 69% étaient âgés de 65 ans et plus et environ 32% étaient âgés de 75 ans et plus.
- *Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE:* Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Mais la prudence est exigée en prescrivant BIO-APIXABAN aux patients âgés ( $\geq$  75 ans d'âge). Du nombre total de patients dans des études cliniques de l'apixaban dans le traitement TEV et la prévention de la TVP récurrente et PE (N =

7877), environ 35 pour cent ont été 65 et plus, tandis qu'environ 14 pour cent étaient 75 et plus, respectivement.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Les effets pharmacodynamiques de la l'apixaban reflètent le mécanisme d'action, à savoir l'inhibition du facteur Xa (FXa). En raison de l'inhibition FXa, l'apixaban prolonge les tests de coagulation tels que le temps de prothrombine (PT) et le temps thromboplastine partiel activé (aPTT). En raison de leur manque de sensibilité, les PT ou les aPTT ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de la l'apixaban.

**Bien que la thérapie BIO-APIXABAN conduira à un INR élevé, selon le moment de la mesure (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique](#)), l'INR n'est pas une mesure valable pour évaluer l'activité anticoagulante de Bio-APIXABAN (voir aussi [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Passage de Bio-APIXABAN à VKA, considérations pour la surveillance d'INR de l'activité VKA pendant la thérapie Bio-APIXABAN concomitante). L'INR n'est étalonné et validé que pour les antagonistes de la vitamine K (VKA) et ne doit pas être utilisé pour tout autre anticoagulant, y compris le Bio-APIXABAN.**

L'apixaban démontre l'activité anti-FXa comme évidente par la réduction de l'activité enzymatique du facteur-Xa dans les données de l'Rotachrom® héparine anti-XA des études cliniques. L'activité anti-FXa présente une relation linéaire directe étroite avec la concentration plasmatique de l'apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des concentrations plasmatiques de pic l'apixaban. La relation entre la concentration plasmatique l'apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses de l'apixaban. Les changements liés à la dose et à la concentration observés après l'administration de l'apixaban sont plus marqués et moins variables pour l'activité anti-FXa que pour les tests de coagulation standard, tels que le PT et l'aPTT (voir [action et pharmacologie clinique, Pharmacodynamique](#)).

Bien qu'il n'y ait pas besoin de surveiller l'effet d'anticoagulation du Bio-APIXABAN pendant la pratique clinique courante, dans certaines situations peu fréquentes telles que le surdosage, le saignement aigu, la chirurgie urgente, dans les cas de non-conformité présumée, ou dans d'autres inhabituelles circonstances, l'évaluation de l'effet anticoagulant du l'apixaban peut être appropriée. Par conséquent, un dosage FXa quantitatif étalonné peut être utile pour éclairer les décisions cliniques dans ces circonstances. Voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique](#), tableau 11, pour l'activité anti-FXa de crête et de creux prédite à l'état stationnaire dans différentes indications et pour différentes doses de l'apixaban.

### **LES EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Aperçu de la réaction indésirable des médicaments**

##### ***Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective***

L'innocuité de Bio-APIXABAN (apixaban) 2,5 mg deux fois par jour a été évaluée dans une phase II et trois études de phase III (AVANCE 1, 2 et 3) dont 5 924 patients exposés au l'apixaban après avoir subi une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs (remplacement de la hanche élective ou substitut du genou électif) et traités jusqu'à 38 jours.

##### ***Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les Patients atteints de Fibrillation auriculaire (SPAF)***

L'innocuité de l'apixaban a été évaluée dans les études ARISTOTLE et AVERROES, dont 11 284 patients exposés à l'apixaban 5 mg deux fois par jour et à 602 patients exposés à l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour. La durée de l'exposition au l'apixaban était  $\geq$  12 mois pour 9 375 patients et  $\geq$  24 mois pour 3 369 patients dans les deux études. En ARISTOTE, 9 088 patients ont été exposés à la l'apixaban pendant une durée moyenne de 89,2 semaines, et 9 052 à la warfarine ajustée à la dose (INR 2,0 à 3,0) sur une durée moyenne de 87,5 semaines. En AVERROES, 2 798 patients ont été exposés à la l'apixaban, et 2 780 à l'ASA, sur une durée moyenne d'environ 59 semaines dans les deux groupes de traitement.

Le taux d'abandon global dû aux effets indésirables était de 1,8% pour l'apixaban et de 2,6% pour la warfarine dans l'étude ARISTOTLE et de 1,5% pour l'apixaban et de 1,3% pour l'ASA dans l'étude AVERROES.

### **Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE**

L'innocuité de l'apixaban a été évaluée dans les études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT, incluant 2676 patients exposés à l'apixaban 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours, 3359 patients exposés à l'apixaban 5 mg deux fois par jour et 840 patients exposés à l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour. La durée moyenne d'exposition à l'apixaban 10 mg deux fois par jour suivie de 5 mg deux fois par jour était de 154 jours et celle de l'énoxaparine / warfarine était de 152 jours dans l'étude AMPLIFY. La durée moyenne d'exposition à 2,5 mg ou à 5 mg d'apixaban était d'environ 330 jours et celle du placebo était de 312 jours dans l'étude AMPLIFY-EXT.

### **Saignement**

Le saignement est la réaction indésirable la plus pertinente de l'apixaban. Des saignements de n'importe quel type ont été observés chez environ 12% des patients traités par l'apixaban à court terme après la chirurgie de remplacement de la hanche et environ 6% après la chirurgie de remplacement du genou. Dans le traitement à long terme chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, des saignements de tout type de sévérité se sont produits à un taux de 18% par an pour les patients exposés à l'apixaban dans l'essai ARISTOTE, et 11% par an dans l'essai AVERROES.

Des saignements importants ou graves peuvent survenir et, quel que soit leur emplacement, peuvent entraîner des effets invalidants, menaçant la vie ou même mortels.

### **Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective**

Dans toutes les études de phase III, le saignement a été évalué à partir de la première dose de médicament à double insu. Dans des études qui ont comparé l'apixaban à la dose quotidienne de 40 mg de énoxaparine, la première dose de énoxaparine ou de placebo injectable a été donnée 9 à 15 heures avant la chirurgie. Les saignements pendant la période de traitement pour ces études comprennent des événements qui se sont produits avant la première dose de l'apixaban, qui a été donné 12-24 heures après la chirurgie. Les saignements pendant la période de traitement post-opératoire ne comprenaient que des événements survenant après la première dose de médicament à l'étude après la chirurgie. Plus de la moitié des occurrences de saignements majeurs dans le groupe l'apixaban dans ces deux études ont eu lieu avant la première dose de l'apixaban. Pour l'étude qui a comparé l'apixaban avec énoxaparine donné toutes les 12 heures, la première dose des deux médicaments d'étude oraux et injectables a été 12-24 heures après la chirurgie. Pour cette étude, la période de traitement et la période de traitement post-opératoire sont identiques. Le tableau 2 montre les résultats des saignements de la période de traitement et de la période de traitement post-opératoire.

**Tableau 2 – Saignements chez les patients qui subissent une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective**

Point de terminaison de saignement <sup>a</sup>	AVANCE -3 Chirurgie de remplacement de hanche		AVANCE -2 Chirurgie de remplacement du genou		AVANCE -1 Chirurgie de remplacement du genou	
		L'apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 jours	Énoxaparine 40 mg scqd 35 ± 3 jours	L'apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 jours	Énoxaparine 40 mg scqd 12 ± 2 jours	L'apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 jours
	Première dose 12 à 24 heures après la chirurgie	Première dose 9 à 15 heures	Première dose 12 à 24 heures après la chirurgie	Première dose 9 à 15 heures avant la chirurgie	Première dose 12 à 24 heures après la chirurgie	Première dose 12 à 24 heures après la chirurgie

Point de terminaison de saignement <sup>a</sup>	AVANCE -3 Chirurgie de remplacement de hanche		AVANCE -2 Chirurgie de remplacement du genou		AVANCE -1 Chirurgie de remplacement du genou	
		avant la chirurgie				
Tous traités	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508	n = 1596	n = 1588
<b>Période de traitement<sup>b</sup></b>						
Majeur	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)	11 (0,7%)	22 (1,4%)
Fatale	0	0	0	0	0	1 (< 0,1%)
Majeur +CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)	46 (2,9%)	68 (4,3%)
Tous	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)	85 (5,3%)	108 (6,8%)
<b>Période de traitement post-opératoire</b>						
Majeur	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)	11 (0,7%)	22 (1,4%)
Fatale	0	0	0	0	0	1 (< 0,1%)
Majeur +CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)	46 (2,9%)	68 (4,3%)
Tous	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)	85 (5,3%)	108 (6,8%)

<sup>a</sup>Tous les critères de saignement inclus le saignement du site chirurgical.

<sup>b</sup>Comprend les saignements qui se sont produits avant la première dose de l'apixaban.

### Prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (SPAF)

Les saignements observés chez les patients présentant une fibrillation auriculaire sont présentés ci-dessous dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau 3 – Événements de saignement \* dans l'étude ARISTOTLE**

	Apixaban N=9088 n (%/An)	Warfarine N=9052 n (%/An)	Taux de dangerosité (95% IC)	p- Valeur
<b>Majeur *</b>	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
<b>Fatale</b>	10 (0,06)	37 (0,24)		
<b>Intracrânienne</b>	52 (0,33)	122 (0,80)		
<b>Majeur + CRNM**</b>	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
<b>Tous</b>	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001

Les événements pour chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué événements à plus d'une extrémité

\* Jeu de données comprend les événements survenant en cours de traitement et les deux jours suivants; Évalué par la stratégie de test séquentiel pour la supériorité conçue pour contrôler l'erreur globale de type I dans l'essai.

\*\* Saignement cliniquement pertinent non majeur (CRNM)-saignement cliniquement ouvert qui ne satisfaisait pas aux critères de saignement majeur et qui a conduit à l'hospitalisation, un traitement médical ou chirurgical guidé par un médecin, ou un changement dans la thérapie antithrombotique

L'arrêt du traitement dû à des réactions indésirables liées au saignement s'est produit chez 1,7% et 2,5% des patients traités par l'apixaban et warfarine, respectivement.

L'incidence des hémorragies gastro-intestinales majeures, y compris le GI supérieur, le GI inférieur et le saignement rectal, a été déclarée à 0,8% par année avec l'apixaban et 0,9% par année avec la warfarine.

Dans l'étude ARISTOTLE, l'utilisation concomitante d'aspirine avec l'apixaban ou la warfarine a augmenté le risque de saignement majeur 1,5 à 2 fois par rapport aux patients non traités avec de l'aspirine concomitante. BIO-APIXABAN, comme d'autres anticoagulants, doit être utilisé avec prudence chez les patients traités en concomitance avec des agents antiplaquettes.

**Tableau 4 – Événements de saignement \* dans l'étude AVERROES**

	<b>Apixaban N=2798 n (%/An)</b>	<b>Aspirin N=2780 n (%/An)</b>	<b>Taux de dangerosité vs Aspirin (95%CI)</b>	<b>P-Valeur</b>
<b>Majeur*</b>	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
<b>Fatale</b>	5 (0,16)	5 (0,16)		
<b>Intracrânienne</b>	11 (0,34)	11 (0,35)		
<b>Majeur + CRNM**</b>	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
<b>Tous</b>	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

Les événements pour chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué à plusieurs points de terminaison.

\* Le jeu de données comprend les événements survenus en cours de traitement, ainsi que les deux jours suivants pour les patients qui n'ont pas entré l'extension de l'étiquette ouverte

\*\* Saignement non majeur (CRNM) cliniquement pertinent, CRNM = saignement cliniquement manifeste qui ne satisfaisait pas aux critères de saignement majeur et qui a conduit à l'hospitalisation, à un traitement médical ou chirurgical guidé par un médecin, ou à un changement dans la thérapie antithrombotique

L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables liés au saignement s'est produit chez 1,5% et 1,3% des patients traités par l'apixaban et ASA, respectivement.

#### **Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE**

Des saignements observés dans les études cliniques de l'apixaban dans le traitement TEV et la prévention de la TVP récurrente et du PE sont présentés ci-dessous dans les tableaux 5 et 6.

Dans l'étude AMPLIFY, les effets indésirables liés aux saignements ont été observés chez 417 (15,6%) des patients traités par l'apixaban comparativement à 661 (24,6%) des patients traités à la énoxaparine/warfarine. Le taux d'abandon dû aux saignements a été de 0,7% chez les patients traités par l'apixaban, comparativement à 1,7% chez les patients traités par énoxaparine/warfarine dans l'étude AMPLIFY.

**Tableau 5 – Événements de saignement dans l'étude AMPLIFY**

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

† CRNM = saignement non majeur cliniquement pertinent.

Les événements associés à chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué des événements à plusieurs points de terminaison.

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, des réactions indésirables liées à des saignements sont survenues chez 219 (13,3%) des patients traités par l'apixaban, contre 72 (8,7%) des patients traités par placebo. Le taux

d'abandon en raison d'événements hémorragiques était d'environ 1% chez les patients traités par l'apixaban et de 0,4% chez ceux du groupe placebo dans l'étude AMPLIFY-EXT.

**Tableau 6 – Événements de saignement dans l'étude AMPLIFY-EXT**

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=811) n (%)	Placebo (N=826)	Risque relatif (95% IC)	
				Apixaban 2,5 mg vs, Placebo	Apixaban 5,0 mg vs, Placebo
Majeur	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
CRNM †	25 (3,0)	34 (4,2)*	19 (2,3)	1,29 (0,72, 2,33)	1,82 (1,05, 3,18)
Majeur + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Mineur	75 (8,9)	98 (12,1)*	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Tous	94 (11,2)	121 (14,9)*	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

\* P- Valeur <0,05, par rapport au placebo.

† CRNM = saignement non majeur cliniquement pertinent.

Les événements associés à chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué des événements à plusieurs points de terminaison.

#### Essais cliniques réactions indésirables des médicaments

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour les taux approximatifs.*

#### Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective

Au total, 11% des patients traités par l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour ont connu des réactions indésirables. Les réactions indésirables survenant chez  $\geq 1\%$  des patients qui subissent une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou dans l'étude one phase II et les trois études de phase III sont énumérées au tableau 7.

**Tableau 7 – Réactions indésirables survenant dans  $\geq 1\%$  des patients dans l'un ou l'autre groupe en cours de chirurgie de remplacement de hanche ou de genou**

	Apixaban 2.5 mg BID PO n= 5924 (%)	Énoxaparine 40 mg SC OD ou 30 mg SC q12h n= 5904 (%)
<b>PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX</b>		
Nausées	153 (2,6)	159 (2,7)
<b>TROUBLES DU SYSTÈME SANGUIN ET LYMPHATIQUE</b>		
Anémie (y compris l'anémie post-opératoire et hémorragique, et les paramètres de laboratoire respectifs)	153 (2,6)	178 (3,0)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>		

	<b>Apixaban 2.5 mg BID PO n= 5924 (%)</b>	<b>Énoxaparine 40 mg SC OD ou 30 mg SC q12h n= 5904 (%)</b>
Hémorragie (y compris l'hématome et l'hémorragie vaginale et urinaire)	67 (1,1)	81 (1,4)
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS PROCÉDURALES</b>		
Contusion	83 (1,4)	115 (1,9)
Hémorragie post-procédurale (y compris hématome post-procédural, hémorragie des plaies, hématome du site de ponction vasculaire et hémorragie du site du cathéter)	54 (0,9)	60 (1,0)
<b>TROUBLES HÉPATOBIILAIRES</b>		
Les transaminats ont augmenté (y compris l'alanine aminotransférase augmentée et l'alanine aminotransférase anormale)	50 (0,8)	71 (1,2)
L'aspartate aminotransférase a augmenté	47 (0,8)	69 (1,2)
Gamma-glutamyltransférase a augmenté	38 (0,6)	65 (1,1)

**Prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (SPAF)**

Les réactions indésirables courantes chez les patients présentant une fibrillation auriculaire sont indiquées au tableau 8 ci-dessous.

**Tableau 8 – Réactions indésirables survenant chez ≥ 1% des patients atteints de fibrillation auriculaire dans les études ARISTOTLE et AVERROES**

	<b>ARISTOTLE</b>		<b>AVERROES</b>	
	<b>Apixaban N=9088 n (%)</b>	<b>Warfarine N=9052 n (%)</b>	<b>Apixaban N=2798 n (%)</b>	<b>ASA N=2780 n (%)</b>
<b>TROUBLES DES YEUX</b>				
Hémorragie oculaire (y compris l'hémorragie de la conjonctive)	211 (2,3)	326 (3,6)	22 (0,8)	11 (0,4)
<b>PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX</b>				
Hémorragie gastro-intestinale (y compris hématomérose 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)
Saignement gingival	113 (1,2)	223 (2,5)	19 (0,7)	9 (0,3)
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS PROCÉDURALES</b>				
Contusion	456 (5,0)	745 (8,2)	49 (1,8)	61 (2,2)
<b>TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES</b>				
Hématurie	340 (3,7)	409 (4,5)	31 (1,1)	17 (0,6)

	ARISTOTLE		AVERROES	
	Apixaban N=9088 n (%)	Warfarine N=9052 n (%)	Apixaban N=2798 n (%)	ASA N=2780 n (%)
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINAUX</b>				
Épistaxis	560 (6,2)	685 (7,6)	54 (1,9)	52 (1,9)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>				
Autre hémorragie	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 du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE**

Les réactions indésirables communes ( $\geq 1\%$ ) chez les patients traités au TEV sont indiquées au tableau 9, ci-dessous

**Tableau 9 – Réactions indésirables survenant chez  $\geq 1\%$  des patients des études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT**

	AMPLIFY		AMPLIFY-EXT	
	Apixaban N=2676 n (%)	Énoxaparine/warfarine N=2689 n (%)	Apixaban N=1651 n (%)	Placebo N=826 n (%)
<b>PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX</b>				
Saignement gingival	26 (1,0)	50 (1,9)	21 (1,3)	3 (0,4)
Hémorragie rectale	26 (1,0)	39 (1,5)	(< 1,0)	(< 1,0)
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS PROCÉDURALES</b>				
Contusion	49 (1,8)	97 (3,6)	27 (1,6)	13 (1,6)
<b>TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES</b>				
Hématurie	46 (1,7)	102 (3,8)	28 (1,7)	9 (1,1)
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINAUX</b>				
Épistaxis	77 (2,9)	146 (5,4)	42 (2,5)	9 (1,1)
Haemoptysis	32 (1,2)	31 (1,2)	(< 1,0)	(< 1,0)
<b>SYSTÈME DE REPRODUCTION ET TROUBLES DU SEIN</b>				
Ménorragie	38 (1,4)	30 (1,1)	16 (1,0)	2 (0,2)
<b>VASCULAR DISORDERS</b>				
Hématome	35 (1,3)	76 (2,8)	27 (1,6)	10 (1,2)

### **Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective**

Des réactions indésirables moins fréquentes observées dans les essais cliniques chez des patients traités par l'apixaban qui subissent une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou se produisant à une fréquence de  $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$  sont fournies ci-dessous.

*Troubles du sang et du système lymphatique: thrombocytopénie*

*Troubles gastro-intestinaux: Hémorragie gastro-intestinale, y compris hématémèse, méléna et hématochezia*

*Troubles hépatobiliaires: test de la fonction hépatique anormale, la phosphatase alcaline sérique augmente, la bilirubine sérique augmente*

*Blessures, empoisonnement et complications procédurales: sécrétion de plaie, hémorragie du site d'incision ou hématome, hémorragie opératoire*

*Troubles rénaux et urinaires: hématurie*

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: épistaxis*

*Troubles vasculaires: hypotension*

Des réactions indésirables moins fréquentes observées dans les essais cliniques chez des patients traités par l'apixaban qui subissent une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou se produisant à une fréquence de < 0,1% sont fournies ci-dessous.

Saignement gingival, hémoptysie, hypersensibilité médicamenteuse, hémorragie musculaire, hémorragie oculaire (y compris l'hémorragie de la conjonctive), hémorragie rectale.

### ***Prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (SPAF)***

Les effets indésirables moins fréquents observés dans les études ARISTOTLE et AVERROES chez les patients traités par l'apixaban et survenus à une fréquence  $\geq 0,1\%$  à <1% sont présentés ci-dessous.

*Troubles du système immunitaire:* L'hypersensibilité médicamenteuse, comme l'éruption cutanée, les réactions anaphylactiques

*Troubles du système nerveux:* Hémorragie intracrânienne, hémorragie intraspinale ou hématome, hémorragie sous-dural, hémorragie arachnoïdienne

*Troubles vasculaires:* Hémorragie intra-abdominale

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:* Hémoptysie.

*Troubles gastro-intestinaux:* Hémorragies hémorroïdes, hématochezia, Hémorragie rétropéritonéale (< 0,1%)

*Système reproductif et troubles mammaires:* Hémorragie vaginale anormale, hématurie

*Blessures, empoisonnements et complications procédurales:* Hémorragie post-procédurale, hémorragie traumatique, hémorragie du site d'incision

*Enquêtes:* Sang occulte positif

### ***Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE***

Les effets indésirables moins fréquents observés dans les essais AMPLIFY et AMPLIFY-EXT chez des patients traités par apixaban à une fréquence  $\geq 0,1\%$  à <1% sont présentés ci-dessous:

*Troubles oculaires:* Hémorragie de la conjonctive, hémorragie rétinienne

*Troubles gastro-intestinaux:* Hématochezia, hémorragie hémorroïdaire, gastro-intestinal, hémorragie, hématomèse

*Troubles cutanés et tissulaires sous-cutanés:* Ecchymoses, hémorragie cutanée

*Système reproductif et troubles mammaires:* Hémorragie vaginale, métrorragie, menométrorragia, hémorragie génitale

*Troubles généraux et conditions du site d'administration:* Site d'injection hématome, site de ponction des vaisseaux hématome

*Enquête de laboratoire:* Sang présent dans l'urine, positif au sang occulte

*Blessures, empoisonnements et complications procédurales:* Hémorragie des plaies, hémorragie post-procédurale, hématome traumatique.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### ***Inhibition du CYP***

L'apixaban n'inhibe pas le CYP 3A4 ni aucun autre isoenzyme Majeur CYP. Des études in vitro sur l'apixaban n'ont montré aucun effet inhibiteur sur l'activité des CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D6 ou CYP 3A4 (IC<sub>50</sub>> 45 µM) et (IC<sub>50</sub>> 20 µM) à des concentrations significativement supérieures aux concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients.

### ***CYP d'Induction***

L'apixaban n'induit pas de CYP 3A4 ou tout autre majeur CYP isoenzymes. L'apixaban n'a pas induit de CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 3A4/5 à une concentration jusqu'à 20 µ m.

### ***Inhibition P-gp***

L'apixaban n'inhibe pas le P-gp à partir de données in vitro.

## **Interactions médicament-médicament**

L'apixaban est métabolisé principalement via CYP 3A4/5 avec des contributions mineures de CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. L'apixaban est un substrat des protéines de transport, de la p-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

### ***Inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp***

La co-administration de l'apixaban avec du kétoconazole 400 mg q.d., un puissant inhibiteur des CYP 3A4 et du P-gp, a conduit à une augmentation de 2 fois de l'AUC moyenne l'apixaban et à une augmentation de 1,6 du l'apixaban C<sub>max</sub>. L'utilisation de BIO-APIXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des CYP 3A4 et P-gp, tels que leazole-antimycotiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole), et la protéase du VIH inhibiteurs (p. ex., ritonavir) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp](#)).

On s'attend à ce que les substances actives qui inhibent modérément les voies d'élimination du l'apixaban, le CYP 3A4 et/ou le P-GP, augmentent dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques de l'apixaban. Aucun ajustement de dose pour le l'apixaban n'est requis lorsqu'il est administré conjointement avec des agents qui ne sont pas de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et du P-GP. Par exemple, le diltiazem 360 mg de q.d. a conduit à une augmentation de 1,4 et 1,3 de l'AUC moyenne l'apixaban et de la C<sub>max</sub>, respectivement. Le naproxène (500 mg, dose unique), un inhibiteur du P-GP, a conduit à une augmentation de 1,5 et 1,6 de l'AUC moyenne l'apixaban et de la C<sub>max</sub>, respectivement. La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), un inhibiteur du P-GP et un puissant inhibiteur du CYP3A4, ont conduit à une augmentation de 1,6 et de 1,3 de l'AUC moyenne l'apixaban et de la C<sub>max</sub>, respectivement. (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation concomitante avec des inhibiteurs/inducteurs de CYP 3A4 et P-gp](#)).

### ***Les inducteurs des CYP 3A4 et P-gp***

La co-administration de l'apixaban avec la rifampicine 600 mg q.d., un inducteur fort des deux CYP 3A4 et du P-GP, a conduit à une diminution approximative de 54% et 42% de la l'apixaban moyenne des AUC et de la C<sub>max</sub>, respectivement. L'utilisation concomitante de l'apixaban avec d'autres puissants inducteurs de CYP 3A4 et de P-GP (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis) peut aussi entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'apixaban et devrait généralement être évitée. (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inducteurs de CYP 3A4 et P-GP](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation concomitante avec des inhibiteurs/inducteurs de CYP 3A4 et P-GP](#)).

Des taux de course accrus et, paradoxalement, une augmentation des saignements majeur ont été observés chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire prenant ces médicaments avec soit de la l'apixaban soit de la warfarine.

### **Produits pharmaceutiques affectant l'hémostase**

L'administration concomitante d'BIO-APIXABAN avec des médicaments qui influent sur l'hémostase, y compris des agents antiplaquettaires, augmente le risque d'hémorragie (voir [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 une thérapie antiplaquettaire concomitante est envisagée, une évaluation minutieuse des risques potentiels devrait être faite contre les avantages potentiels, en pesant le risque de saignements accrus par rapport aux avantages escomptés. Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, l'addition d'ASA ou d'une double thérapie antiplaquettaire à la l'apixaban n'a pas diminué l'incidence de l'AVC mais a augmenté l'incidence du saignement majeur (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Saignement, Prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation concomitante d'agents antiplaquettes](#)).

Pour un traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, voir [CONTRE-INDICATIONS](#).

**Tableau 10 – Résumé des interactions médicament-médicament**

<b>Nom propre</b>	<b>Référence</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Ketoconazole	CT	La co-administration de l'apixaban avec le kétoconazole (400 mg une fois par jour), un puissant inhibiteur des CYP 3A4 et du P-GP), a conduit à une augmentation de 2 fois de l'ASC moyenne l'apixaban et à une augmentation de 1,6 du l'apixaban moyen de la Cmax.	L'utilisation de l'apixaban est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des CYP 3A4 et P-GP, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et le ritonavir (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Diltiazem	CT	Le diltiazem (360 mg une fois par jour), considéré comme un CYP 3A4 modéré et un inhibiteur de P-GP faible, a conduit à une augmentation de 1,4 fois de l'AUC l'apixaban moyenne et à une augmentation de 1,3 fois de la Cmax.  D'autres inhibiteurs modérés du CYP 3A4 et/ou du P-GP, tels que l'amiodarone et la dronédarone, devraient avoir un effet similaire	Aucun ajustement de dose pour l'apixaban n'est exigé. Utiliser avec prudence.
Naproxen	CT	Une dose unique de naproxène 500 mg, un inhibiteur de P-GP, mais pas un inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une augmentation de 1,5 et 1,6 fois	Aucun ajustement de dose pour l'un ou l'autre agent n'est exigé. Utiliser avec prudence.

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
		<p>de l'AUC moyenne l'apixaban et de la Cmax, respectivement. Une augmentation correspondante de 63% de l'activité moyenne anti-XA à 3 heures après la dose a été observée lorsque le l'apixaban a été administré conjointement avec le naproxène.</p> <p>L'apixaban n'a eu aucun effet sur le naproxène AUC ou la Cmax. Aucun changement n'a été observé dans l'effet habituel du naproxène sur l'agrégation plaquettaire (induite par l'acide arachidonique).</p>	
Clarithromycin	CT	La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), un inhibiteur du P-GP et un puissant inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une augmentation de 1,6 et 1,3 fois de l'AUC moyenne l'apixaban et de la Cmax respectivement.	Aucun ajustement posologique pour l'apixaban n'est requis. Utiliser avec prudence.
Rifampin	CT	La co-administration de l'apixaban avec la rifampicine, un inducteur fort de la CYP 3A4 et de la P-GP, rifampicine, a conduit à une diminution approximative de 54% et 42% de la l'apixaban moyenne des AUC et de la Cmax, respectivement.	L'utilisation combinée avec des inducteurs forts de CYP 3A4 et de P-GP devrait généralement être évitée, puisque l'efficacité du l'apixaban peut être compromise (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inducteurs de CYP 3A4 et P-GP</a> ).
Énoxaparine	CT	Énoxaparine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la l'apixaban. Après l'administration combinée de énoxaparine (dose unique de 40 mg) avec l'apixaban (dose unique de 5 mg), on a observé un effet additif sur l'activité anti-facteur-Xa.	L'utilisation concomitante de l'apixaban avec énoxaparine est contre-indiquée (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Acide acétylsalicylique (ASA)	CT	Les interactions pharmacocinétiques n'étaient pas évidentes lorsque l'apixaban était administrée conjointement avec de l'acide acétylsalicylique à 325 mg une fois par jour.	Aucun ajustement de dose pour l'un ou l'autre agent n'est exigé, mais le risque de saignement est augmenté (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement, et EFFETS INDÉSIRABLES, Saignement, SPAF</a> ). Évaluer le risque de saignement avant la co-administration, et utiliser avec prudence, s'il est jugé nécessaire.
Clopidogrel	CT	Les interactions pharmacocinétiques n'étaient	L'utilisation concomitante d'ASA ou d'une double thérapie

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
		pas évidentes lorsque l'apixaban a été administré conjointement avec du clopidogrel 75mg OD ou avec la combinaison de Clopidogrel 75 mg et d'acide acetylsalic 162 mg OD	antiplaquettaire avec l'apixaban ou la warfarine accroît le risque de saignement majeur chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.  Évaluer le risque de saignement avant la co-administration, et utiliser avec prudence, s'il est jugé nécessaire (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement</a> ).
Atenolol	CT	La coadministration d'une dose unique de l'apixaban (10 mg) et de Atenolol (100 mg), un bêta-bloquant commun, n'a pas altéré la pharmacocinétique du Atenolol ou a un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des l'apixaban. Après l'administration des deux médicaments ensemble, les l'apixaban moyennes AUC et Cmax étaient de 15% et 18% inférieures à celles administrées seules.	Aucun ajustement de dose pour l'un ou l'autre agent n'est exigé.
Famotidine		L'administration de l'apixaban 10 mg avec Famotidine 40 mg n'a pas eu d'effet sur l'AUC l'apixaban ou la Cmax.	Aucun ajustement de dose pour le l'apixaban n'est requis lorsqu'il est administré conjointement avec Famotidine. Ces données indiquent que les pharmacocinétiques l'apixaban ne sont pas susceptibles d'être altérées par des changements de pH gastrique ou de co-administration avec d'autres inhibiteurs du transport de cations organiques.
Digoxin	CT	La co-administration de l'apixaban (20 mg une fois par jour) et de digoxine (0,25 mg une fois par jour), un substrat P-GP, n'a pas affecté l'AUC ou la Cmax de digoxine.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour la digoxine. L'apixaban n'inhibe pas le transport de substrat médié par P-GP.
Prasugrel	CT	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été évidente lorsque l'apixaban (5mg bid) a été administrée conjointement avec prasugrel (60 mg suivie de 10 mg une fois par jour).	L'utilisation concomitante de l'apixaban et de prasugrel n'est pas recommandée (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement</a> ).
Charbon de bois (activé)	CT	L'administration de charbon actif (50 g de charbon et 96 g de sorbitol dans 240 ml d'eau) 2 heures et 6 heures après	Peut être utile en surdosage ou ingestion accidentelle (voir <a href="#">SURDOSAGE</a> ).

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
		l'apixaban 20 mg, a entraîné une diminution moyenne de 50% et 27% d'AUC l'apixaban, respectivement.	
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 Bio-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 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Légende: CT = Essai clinique; T = thèse; EC = CT

### **Interactions médicament-aliment**

Bio-APIXABAN peut être pris avec ou sans nourriture (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, absorption](#)).

### **Interactions médicament-herbe**

L'utilisation concomitante de Bio-APIXABAN avec les inducteurs forts des inducteurs du CYP 3A4 et du P-GP (par exemple le millepertuis) peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'apixaban. L'utilisation combinée avec des inducteurs forts de CYP 3A4 et de P-GP devrait généralement être évitée, puisque l'efficacité du Bio-APIXABAN peut être compromise (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inducteurs des deux CYP 3A4 et P-gp](#)).

### **Interactions médicament-laboratoire**

Les tests de coagulation, p. ex., PT (y compris INR) et aPTT, sont affectés comme on peut s'y attendre par le mécanisme d'action de l'apixaban (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)). Les changements observés dans ces tests de coagulation à la dose thérapeutique attendue sont relativement faibles, sujets à une variabilité notable, et ne sont pas utiles pour évaluer l'effet anticoagulant de l'apixaban (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

*Comme pour tout antagoniste non-vitamine K anti-coagulant oral (NOAC) médicament, avant d'amorcer Bio-APIXABAN (l'apixaban), s'assurer que le patient comprend et est prêt à accepter l'adhésion à la thérapie NOAC, selon les directives.*

Bio-APIXABAN (apixaban) peut être pris avec ou sans nourriture.

**Les doses de Bio-APIXABAN doivent être prises régulièrement, comme prescrit, pour assurer une efficacité optimale. Toutes les interruptions temporaires doivent être évitées, sauf indication médicale.**

Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés Bio-APIXABAN peuvent être broyés en poudre fine à l'aide d'un mortier et d'un pilon ou d'un dispositif adapté à cet effet, suspendu dans l'eau ou mélangé à de la compote de pommes. Les procédures suggérées sont indiquées dans **PARTIE III, UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT** Si vous avez du mal à avaler le(s) comprimé(s). Le(s) comprimé(s) écrasé en suspension doit être administré immédiatement après la préparation (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#))

Déterminer la clairance de la créatinine estimée (eCrCl) chez tous les patients avant d'instituer le Bio-APIXABAN, et surveiller la fonction rénale pendant le traitement Bio-APIXABAN, comme cliniquement approprié. La détermination de la fonction rénale par eCrCl devrait se produire au moins une fois par an, et particulièrement dans les circonstances où la fonction rénale peut être supposée être compromise, c.-à-d. infarctus aigu du myocarde (AMI), insuffisance cardiaque décompensée aiguë (AHF), augmentation utilisation de diurétiques, déshydratation, hypovolémie, etc. La détérioration cliniquement pertinente de la fonction rénale peut nécessiter un ajustement posologique ou une interruption de la Bio-APIXABAN (voir ci-dessous, déficience rénale).

Le taux de filtration glomérulaire peut être estimé en calculant le eCrCl à l'aide de la formule Cockcroft-Gault:  
eCrCl (mL/min)=

chez les mâles:  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{Ans}) \times \text{Poids} (\text{kg}) \times 1,23}{\text{créatinine sérique} (\mu\text{mol/L})}$  ou,  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{Ans}) \times \text{Poids} (\text{kg})}{72 \times \text{créatinine sérique} (\text{mg}/100 \text{ mL})}$

chez les femelles:  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{Ans}) \times \text{Poids} (\text{kg}) \times 1,04}{\text{créatinine sérique} (\mu\text{mol/L})}$  ou,  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{Ans}) \times \text{Poids} (\text{kg}) \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique} (\text{mg}/100 \text{ mL})}$

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### ***Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective***

La dose recommandée de Bio-APIXABAN est de 2,5 mg deux fois par jour. La dose initiale devrait être prise 12 à 24 heures après la chirurgie, et après l'hémostase a été obtenu.

**Chez les patients qui subissent une chirurgie de remplacement de la hanche**, la durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours.

**Chez les patients qui subissent une chirurgie de remplacement du genou**, la durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

#### ***Prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire***

La dose recommandée de Bio-APIXABAN est de 5 mg prise par voie orale deux fois par jour.

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 ≥ 133µmol/L (1,5 mg/dL). Ces patients sont considérés comme présentant un risque accru d'hémorragie.

#### ***Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE***

La dose recommandée de Bio-APIXABAN pour le traitement de la TVP aiguë ou du PE est de 10 mg prise par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours, suivie de 5 mg prise par voie orale deux fois par jour.

La durée de la thérapie doit être individualisée après une évaluation minutieuse de la prestation du traitement contre le risque de saignement. La courte durée du traitement (au moins 3 mois) devrait être basée sur des facteurs de risque transitoires (par ex. Chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et la durée prolongée devrait être basée sur des facteurs de risque permanents ou une TVP idiopathique ou un PE.

Au cours d'un minimum de 6 mois de traitement pour la TVP ou le PE, la dose recommandée pour la prévention continue de la TVP récurrente et du PE est de 2,5 mg prise par voie orale deux fois par jour.

## Populations spéciales

### Déficience rénale

#### **Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective**

#### **Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE**

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une déficience rénale légère ou modérée (eCrCl  $\geq$  30 mL/min) (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Déficience rénale](#)).

Des données cliniques limitées chez des patients souffrant de déficiences rénales sévères (eCrCl 15-29 mL/min) indiquent que les concentrations plasmatiques de l'apixaban sont augmentées. Par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison d'un risque de saignement potentiellement plus élevé.

Parce qu'il y a une expérience clinique très limitée chez les patients atteints de clairance de la créatinine  $<$  15 mL/min, et il n'y a pas de données chez les patients en dialyse, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficience rénale](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Déficience rénale](#)).

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

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

		Fonction rénale				
		Normale	Insuffisance légère	Insuffisance modérée	Insuffisance sévère	
Indication	Clairance de la créatinine estimée (CICre)	$>80$ mL/min	$> 50- \leq 80$ mL/min	$\geq 30- \leq 50$ mL/min	$\geq 15- < 30$ mL/min	$< 15$ mL/min ou patient dialysé
Prévention de la TEV chez les adultes après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou		2,5 mg 2 f.p.j.			2,5 mg 2 f.p.j.*	L'emploi de Bio-APIXABAN n'est pas recommandé..
Traitement de la TEV (TVP et EP)		10 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours, puis 5 mg 2 f.p.j.			10 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours, puis 5 mg 2 f.p.j. *	
Prévention des récurrences de TVP et d'EP‡		2,5 mg 2 f.p.j.			2,5 mg 2 f.p.j. *	

† 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 des 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 CICre 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.

Chez les patients avec eCrCL 15-24 mL/min, aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées.

Parce qu'il n'y a pas de données chez les patients atteints de clairance de la créatinine < 15 mL/min, ou chez ceux qui sont en dialyse, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Déficience rénale](#)).

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

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

Indication	Clairance de la créatinine estimée (CICre)	Fonction rénale					
		Normal e	Insuffisance légère	Insuffisance modérée	Insuffisance sévère		
		> 80 mL/min	> 50- ≤ 80 mL/min	≥ 30- ≤ 50 mL/min	≥ 25- ≤ 30 mL/min	≥ 15- < 24 mL/min	<15 mL/min ou patient dialysé
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire		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§ :			Aucune recommandation posologique ne peut être faite, car les données cliniques sont très limitées.		L'emploi de Bio-APIXABAN n'est pas recommandé.

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

### **Déficience hépatique**

Bio-APIXABAN est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie hépatique associée à un risque de saignement coagulopathie et cliniquement pertinent (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Bio-APIXABAN n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une déficience hépatique grave (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficience hépatique](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Bio-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère ou modérée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficience hépatique](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Déficience hépatique](#)).

Les patients présentant des enzymes hépatiques élevées (ALT/AST > 2 x LSN, ou bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN) ont été exclus dans les essais cliniques. Par conséquent, Bio-APIXABAN doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

## **Utilisation concomitante avec des inhibiteurs/inducteurs de CYP 3A4 et P-GP**

### ***Inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp***

L'utilisation de Bio-APIXABAN est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des CYP 3A4 et P-GP, tels que les azoles-antimycotiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole), et la protéase du VIH inhibiteurs (p. ex., ritonavir) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs des CYP 3A4 et P-gp](#)).

Les médicaments inhibant modérément les voies d'élimination de l'apixaban, CYP 3A4 et / ou P-gp, devraient augmenter les concentrations plasmatiques d'apixaban dans une moindre mesure. Par exemple, l'administration concomitante de diltiazem a entraîné une augmentation de 40% de l'AUC de l'apixaban, tandis que le naproxène, inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation de 50% de l'AUC de l'apixaban et de la clarithromycine. % d'augmentation de l'AUC de l'apixaban. Aucun ajustement posologique de l'apixaban n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs moins puissants du CYP 3A4 et / ou de la P-gp. (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 10](#)).

### ***Les inducteurs des CYP 3A4 et P-gp***

L'administration concomitante d'apixaban et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP 3A4 et de la P-gp, a entraîné une diminution d'environ 54% de l'AUC de l'apixaban. L'utilisation concomitante d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp (par exemple, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'apixaban. L'utilisation combinée de Bio-APIXABAN avec des inducteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp doit généralement être évitée, l'efficacité du Bio-APIXABAN pouvant être compromise. (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Les inducteurs des CYP 3A4 et P-gp](#)).

## **Poids corporel**

### ***Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective***

Aucun ajustement de dose requis.

### ***Prévention des 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  $\geq$  80 ans, poids  $\leq$  60 kg ou taux de créatinine sérique  $\geq$  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 du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE***

Aucun ajustement de dose requis

## **Sexe**

Aucun ajustement de dose requis.

## **Ethnicité**

Aucun ajustement de dose requis.

## **Pédiatrie (<18 ans d'âge)**

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

### **Gériatrie (≥ 65 ans d'âge)**

#### ***Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective***

Aucun ajustement de dose requis (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Gériatrie](#)).

#### ***Prévention des 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 du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE***

Bien qu'aucun ajustement de dose n'ait été requis, il est conseillé de prescrire Bio-APIXABAN aux patients âgés (≥ 75 ans d'âge (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Gériatrie](#)).

### **Cardioversion**

Les patients peuvent être maintenus sur Bio-APIXABAN tout en étant cardiaques (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cardioversion](#)).

### **Commutation de ou vers des anticoagulants parentérale**

En général, le traitement par commutation des anticoagulants par voie parentérale à Bio-APIXABAN (ou vice versa) peut se faire à la prochaine dose prévue.

### **Passage des antagonistes de la vitamine K (VKA) à Bio-APIXABAN**

Lors de la commutation des patients d'un VKA, comme la warfarine, à Bio-APIXABAN, interrompre la warfarine ou d'autres thérapies VKA, et commencer Bio-APIXABAN lorsque la ration internationale normalisée (INR) est inférieure à 2,0.

### **Le passage de Bio-APIXABAN à VKA**

Comme pour tout anticoagulant à action courte, il existe un potentiel d'anticoagulation inadéquat lors de la transition de Bio-APIXABAN à un VKA. Il est important de maintenir un niveau adéquat d'anticoagulation lors de la transition des patients d'un anticoagulant à l'autre.

Bio-APIXABAN devrait être poursuivi concurremment avec le VKA jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Pour les 2 premiers jours de la période de conversion, le VKA peut être donné dans les doses de départ habituelles sans test INR (voir les considérations relatives à la surveillance de l'activité VKA par l'INR pendant la thérapie Bio-APIXABAN concomitante). Par la suite, lors d'un traitement concomitant, l'INR doit être testé juste avant la prochaine dose de Bio-APIXABAN, selon le cas. Bio-APIXABAN peut être interrompu une fois que l'INR est de > 2,0. Une fois que la Bio-APIXABAN est interrompue, le test INR peut être effectué au moins 12 heures après la dernière dose de Bio-APIXABAN, et devrait alors refléter de façon fiable l'effet anticoagulant du VKA.

### ***Considérations concernant la surveillance de l'activité VKA par le INR pendant un traitement Bio-APIXABAN concomitant***

En général, après le début du traitement VKA, l'effet anticoagulant initial n'est pas évident pendant au moins 2 jours, alors que l'effet thérapeutique complet est atteint en 5-7 jours. Par conséquent, la surveillance de

l'INR dans les 2 premiers jours après le démarrage d'un VKA est rarement nécessaire. De même, l'INR peut rester augmenté pendant un certain nombre de jours après l'arrêt de la thérapie VKA.

Bien que la thérapie Bio-APIXABAN conduira à un INR élevé, selon le moment de la mesure (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)), l'INR n'est pas une mesure valable pour évaluer l'activité anticoagulante du Bio-APIXABAN. L'INR n'est étalonné et validé que pour les VKA et ne doit pas être utilisé pour d'autres anticoagulants, y compris les Bio-APIXABAN.

Lors de la commutation des patients de Bio-APIXABAN à un VKA, l'INR ne doit être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant du VKA, et non celui de Bio-APIXABAN. Par conséquent, alors que les patients reçoivent concurremment la thérapie Bio-APIXABAN et VKA, si l'INR doit être testé, il ne devrait pas être avant 12 heures après la dose précédente de Bio-APIXABAN, et devrait être juste avant la prochaine dose de Bio-APIXABAN, car à ce moment le reste Bio-APIXABAN la concentration dans la circulation est trop faible pour avoir un effet cliniquement important sur l'INR. Si le test INR est fait plus tôt que juste avant la prochaine dose de Bio-APIXABAN, l'INR rapporté ne reflétera pas l'effet anticoagulation du VKA seulement, parce que l'utilisation Bio-APIXABAN peut également affecter l'INR, conduisant à des lectures aberrantes (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

### **Dose manquée**

Si une dose est manquée, le patient devrait prendre Bio-APIXABAN immédiatement et puis continuer avec l'administration deux fois par jour comme avant. Une double dose ne doit pas être prise pour rattraper un comprimé manqué.

### **SURDOSAGE**

Pour prendre en charge une suspicion de surdosage, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Une surdose de Bio-APIXABAN (l'apixaban) peut entraîner des complications hémorragiques dues à ses propriétés pharmacologiques.

Un antidote spécifique pour Bio-APIXABAN n'est pas disponible. Chez des sujets sains, l'administration de charbon actif 2 et 6 heures après l'ingestion d'une dose de 20 mg de l'apixaban a réduit la l'apixaban moyenne de l'AUC de 50% et de 27%, respectivement, et n'a eu aucune incidence sur la Cmax. La demi-vie moyenne de l'apixaban a diminué de 13,4 heures lorsque le l'apixaban a été administré seul à 5,3 heures et 4,9 heures, respectivement, lorsque le charbon actif a été administré 2 et 6 heures après l'apixaban. Ainsi, l'administration du charbon actif peut être utile pour réduire l'absorption et l'exposition systémique des l'apixaban dans la gestion de la surdose ou de l'ingestion accidentelle.

L'hémodialyse a diminué l'AUC l'apixaban de 14% chez les sujets atteints d'une maladie rénale de stade terminal, lorsqu'une dose unique de l'apixaban 5 mg a été administrée par voie orale. La liaison des protéines l'apixaban a été montrée à plus de 90% chez les sujets atteints d'une maladie rénale en phase terminale. Par conséquent, l'hémodialyse est peu susceptible d'être un moyen efficace de gérer l'apixaban surdose (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Déficience rénale](#)).

### **Gestion des saignements**

En cas de complications hémorragiques chez un patient recevant BIO-APIXABAN, le traitement doit être interrompu, et la source de saignements étudiés. Un traitement standard approprié, par exemple l'hémostase chirurgicale comme indiqué et le remplacement du volume sanguin, devrait être entrepris. En outre, on peut envisager l'utilisation de sang frais entier ou la transfusion de plasma frais congelé.

Si le saignement ne peut être contrôlé par les mesures ci-dessus, envisager l'administration de l'un des procoagulants suivants:

- concentré de complexe de prothrombine activé (APCC), e.g., FEIBA
- concentré de complexe de prothrombine (PCC)
- facteur recombinant-VIIa (rFVIIa)

L'inversion de l'activité anticoagulante l'apixaban a été évaluée en mesurant le potentiel de thrombine endogène (ETP) pour évaluer la production de thrombine à l'aide de deux différents PCC (concentré de complexe de prothrombine), l'un avec et l'autre sans héparine, dans une étude randomisée et contrôlée par placebo chez 15 sujets adultes sains administrés l'apixaban 10 mg deux fois par jour. Une inversion de l'effet anticoagulant à l'état stationnaire a été observée 30 minutes après le début d'une seule perfusion de l'un ou l'autre des produits du PCC, ce qui indique une utilité potentielle dans la gestion des patients.

Cependant, il n'existe actuellement aucune étude clinique soutenant l'efficacité du PCC chez les patients traités par l'apixaban.

Actuellement, il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les individus recevant des Bio-APIXABAN.

On ne s'attend pas à ce que le sulfate de protamine et la vitamine K affectent l'activité anticoagulante du Bio-APIXABAN. Il n'y a aucune expérience avec les agents antifibrinolytiques (acide tranexamique, acide aminocaproïque) chez les individus recevant des Bio-APIXABAN. Il n'y a aucune justification scientifique pour les avantages ou l'expérience avec les hémostatiques systémiques, p. ex., desmopressine et aprotinine chez les individus recevant des Bio-APIXABAN.

Un dosage quantitatif anti-FXa calibré peut être utile pour confirmer une exposition excessive à l'apixaban et aider à éclairer les décisions cliniques en cas de surdosage clinique (voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)). L'INR NE doit pas être utilisé pour évaluer l'effet anticoagulant de Bio-APIXABAN (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#), et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le Bio-APIXABAN (l'apixaban) est un inhibiteur actif, oral, réversible, direct et hautement sélectif du site de Factor-XA. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour l'activité antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur-Xa et l'activité prothrombinase libres et liés aux caillots. L'activation du facteur-X au facteur-Xa (FXa) via la voie intrinsèque et extrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban empêche la production de thrombine et le développement thrombus. Des études précliniques de l'apixaban dans des modèles animaux ont démontré une efficacité antithrombotique dans la prévention de la thrombose artérielle et veineuse à des doses qui préservent l'hémostase.

### **Pharmacodynamie**

Il existe une corrélation claire entre la concentration l'apixaban plasmatique et le degré d'effet anticoagulant. L'effet maximal de la l'apixaban sur les paramètres pharmacodynamiques se produit en même temps que la Cmax. Les effets pharmacodynamiques comprennent le prolongement des tests de coagulation tels que le PT (y compris l'INR) et aPTT, ainsi que l'inhibition de l'activité FXa et la génération de thrombine ex vivo.

- La relation entre l'INR et la concentration plasmatique de l'apixaban a été décrite le mieux par un modèle linéaire, alors qu'entre aPTT et l'apixaban, la concentration plasmatique était mieux décrite par un modèle Emax. Les deux tests ont été soumis à un degré élevé de variabilité et n'ont pas eu suffisamment de sensibilité pour mesurer l'exposition l'apixaban. Ces tests ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques du l'apixaban.
- L'activité anti-FXa, mesurée par l'Rotachrom® héparine anti-XA et l'OMS HBPM normes, présente une relation linéaire directe étroite avec la concentration plasmatique l'apixaban (R2 = 89). La relation entre la concentration plasmatique de l'apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses de l'apixaban et de populations de sujets. La précision du dosage Rotachrom est bien dans des limites acceptables pour une utilisation dans un laboratoire clinique.

Ainsi, un dosage quantitatif calibré FXa peut être utile dans les situations où la connaissance de l'exposition l'apixaban peut aider à éclairer les décisions cliniques.

Le tableau 13 ci-dessous montre l'exposition prédite à l'état stationnaire et l'activité anti-facteur Xa pour chaque indication. Chez les patients prenant l'apixaban pour la prévention de la TEV suite à la chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou, les résultats démontrent une fluctuation de moins de 1,6 fois dans les niveaux de crête à creux. Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire nonvalvulaire prenant l'apixaban pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, les résultats démontrent une fluctuation de moins de 1,7 dans les niveaux de crête à creux. Chez les patients prenant l'apixaban pour le traitement de la TEV ou la prévention de la récurrence des TEV, les résultats démontrent une fluctuation de moins de 2,2 dans les niveaux de crête à creux.

**Tableau 13 – Exposition à l'état d'équilibre à l'apixaban (ng/mL) et activité anti-FXa (IU/mL)**

	<b>Apixaban C<sub>max</sub></b>	<b>Apixaban C<sub>min</sub></b>	<b>Apixaban Anti- FXa Activité Max</b>	<b>Activité Apixaban Anti- FXa Min</b>
	Médiane [5e, 95e percentile]			
<i>Prévention de TEV: la hanche élective ou la chirurgie de remplacement de genou</i>				
2,5 mg BID	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Prévention des AVC et embolie systémique: NVA</i>				
2,5 mg BID*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg BID	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Traitement de TEV</i>				
2,5 mg BID	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0,47, 2,4]	0,51 [0,17, 1,4]
5 mg BID	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,93, 4,8]	1,0 [0,35, 2,8]
10 mg BID	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,0 [1,8, 9,1]	1,9 [0,65, 5,3]

\* Population ajustée en fonction de la dose en fonction de 2 des 3 critères de réduction de dose dans l'étude ARISTOTLE.

## Pharmacocinétique

**Tableau 14 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la l'apixaban après administration orale répétée de 2,5 mg BID ou administration intraveineuse unique de diverses doses chez l'homme**

	Administration orale			IV Administration	
	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-12hrs</sub> (ng·h/mL)</b>	<b>Clairance (L/h)</b>	<b>Volume de distribution (L)</b>
<b>Les volontaires en bonne santé</b>	73	8,3	530	CL ~ 3,3 CLR ~0,9	V <sub>ss</sub> ~ 21
<b>Patients</b>	77	N/A	~800	N/A (Aucune donnée IV)	N/A (Aucune donnée IV)

N/A = Non disponible; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; t<sub>½</sub> = demi-vie d'élimination terminale; AUC<sub>0-12</sub> = zone sous la courbe concentration-temps de plasma du temps 0 à 12 heures après la dose; CL = clairance systémique totale; CLR = clairance rénale; V<sub>ss</sub> = volume de distribution à l'état stationnaire

## Absorption

La biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50% pour les doses allant jusqu'à 10 mg. L'apixaban est rapidement absorbé avec des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) apparaissant 3 à 4 heures après la prise de comprimés. L'apport alimentaire n'affecte pas l'AUC apixaban ou la C<sub>max</sub> à la dose de 10 mg. L'apixaban démontre une pharmacocinétique linéaire avec des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition pour des doses orales allant jusqu'à 10 mg. À des doses ≥ 25 mg l'apixaban affiche dissolution-absorption limitée avec une biodisponibilité réduite. Les paramètres d'exposition l'apixaban présentent une variabilité faible à modérée reflétée par la variabilité intra-sujet et inter-sujet de ~ 20% CV (coefficient de variation) et ~ 30% CV, respectivement.

Après administration par voie orale de 10 mg de l'apixaban comme 2 comprimés écrasés de 5 mg en suspension dans 30 ml d'eau, l'exposition est comparable à l'exposition après administration orale de 2 comprimés intacts de 5 mg. Après administration par voie orale de 10 mg de l'apixaban comme 2 comprimés écrasés de 5 mg mélangés à 30 g de compote de pommes, la C<sub>max</sub> et AUC étaient respectivement de 21% et 16% inférieures à l'administration de 2 comprimés intacts de 5 mg.

### **Distribution**

La fixation moyenne des protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 87% à 93%. Le volume de distribution (V<sub>ss</sub>) est d'environ 21 litres.

### **Métabolisme**

La O-déméthylation et l'hydroxylation à la portion 3-oxopiperidinyI sont les sites majeurs de biotransformation. L'apixaban est métabolisé principalement via CYP 3A4/5 avec des contributions mineures de CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. Le l'apixaban inchangé est le composant lié au médicament majeur dans le plasma humain et aucun métabolite actif circulant n'est présent. L'apixaban est un substrat des protéines de transport, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

### **Excrétion**

L'apixaban a plusieurs voies d'élimination. De la dose l'apixaban administrée chez l'homme, environ 25% ont été récupérés comme métabolites, la majorité étant récupérée dans les fèces. L'excrétion rénale de l'apixaban représente environ 27% de la clairance totale. Des contributions additionnelles de l'excrétion biliaire et intestinale directe ont été observées dans des études cliniques et non cliniques, respectivement.

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

### **Populations et conditions particulières**

#### **Pédiatrie**

L'efficacité et l'innocuité de Bio-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.

#### **Gériatrie**

Patients âgés, c.-à-d. au-dessus de 65 ans d'âge, présentaient des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients plus jeunes, les valeurs moyennes de l'AUC étant environ 32% plus élevées. Aucun ajustement de la dose n'est requis, sauf comme décrit dans [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie, Réduction des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire](#).

### **Sexe**

L'exposition au l'apixaban était d'environ 18% plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Aucun ajustement de dose n'est exigé.

### **Race**

Les résultats des études de phase I n'ont montré aucune différence perceptible dans la pharmacocinétique l'apixaban entre les sujets blancs/Caucasiens, asiatiques et noirs/afro-américains. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de la population chez les patients qui ont reçu des l'apixaban étaient généralement compatibles avec le résultat de la phase I. Aucun ajustement de dose n'est exigé.

### **Déficience hépatique**

Les patients souffrant d'une déficience hépatique grave ou d'une maladie hépatobiliaire active n'ont pas été étudiés. L'apixaban n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une déficience hépatique grave.

Dans une étude comparant 16 sujets ayant une déficience hépatique légère et modérée (Child Pugh A et B, respectivement) à 16 sujets témoins sains, la pharmacocinétique à dose unique et la pharmacodynamique de l'apixaban 5 mg n'ont pas été modifiées chez les sujets ayant insuffisance hépatique. Les variations de l'activité anti-facteur-Xa et de l'INR sont comparables entre des sujets présentant une déficience hépatique légère à modérée et des sujets sains. Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère ou modérée. Toutefois, étant donné le nombre limité de sujets étudiés, la prudence est conseillée lors de l'utilisation de Bio-APIXABAN dans cette population (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficience hépatique](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Déficience hépatique](#)).

### **Déficience 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 (Clcre : 51 – 80 mL/min), modérée (Clcre : 30 – 50 mL/min) et sévère (Clcre : 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](#).

Des données cliniques limitées chez des patients souffrant de déficiences rénales sévères (eCrCl 15-29 mL/min) indiquent que les concentrations plasmatiques de l'apixaban sont augmentées. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ayant eCrCl 25-29 mL/min à l'entrée de l'étude, il existe des données limitées en termes de résultats cliniques sur les AVC et les saignements majeur (voir [ESSAIS CLINIQUES, Prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire, tableaux 16, 17, 25 et 26](#)).

Il y a une expérience clinique très limitée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min et aucune donnée chez les patients qui subissent une dialyse. Par conséquent, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Déficience rénale](#)).

Chez les sujets atteints d'une maladie rénale en phase terminale (IRT), l'AUC de l'apixaban a été augmentée de 36% lorsqu'une dose unique de l'apixaban 5 mg a été administrée immédiatement après

l'hémodialyse, comparativement à celle observée chez des sujets ayant une fonction rénale normale. L'hémodialyse, commencée deux heures après l'administration d'une dose unique de l'apixaban 5 mg, a diminué de 14% l'AUC l'apixaban chez ces sujets IRT, ce qui correspond à une clairance de dialyse l'apixaban de 18 mL/min.

### **Poids corporel**

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 atteints du syndrome coronaire post-aigu**

Dans un essai randomisé et contrôlé contre placebo de 7 392 patients atteints du syndrome coronaire post-aigu présentant un risque cardiovasculaire élevé, l'addition de l'apixaban de 5 mg bid à un traitement antiplaquettaire standard a causé un risque accru d'hémorragie majeur. Le saignement majeur s'est produit chez 1,1% des patients traités par placebo, comparativement à 2,7% chez les patients traités par le l'apixaban, sans réduction significative des événements ischémiques récurrents. Tous les patients ont été traités avec un traitement médical optimisé post-ACS, y compris la thérapie antithrombotique, avec environ 20% prenant ASA seul et 80% en prenant un régime antiplaquettaire double, consistant en ASA plus thiénoopyridine, généralement le clopidogrel (97,2%).

### **Patients souffrant de maladies aiguës**

Dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé par active de 4 495 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance respiratoire aiguë, d'infection ou de maladies inflammatoires et nécessitant au moins 3 jours d'hospitalisation, un cours prolongé de thromboprophylaxie pour 30 jours avec l'apixaban 2,5 mg bid a été associée à des événements de saignement significativement plus majeur, soit 0,5%, que ce qui était un cours de traitement de 6 à 14 jours avec énoxaparine 40 mg QD, soit 0,2%, alors que l'apixaban n'était pas plus efficace.

### **Cardioversion**

Dans l'essai ARISTOTLE, 577 patients (3,2%) au total ont subi une cardioversion, dont 286 (49,6%) ont reçu de l'apixaban et 291 (50,4%) ont reçu de la warfarine. Au cours des 90 premiers jours suivant la cardioversion, aucun patient des deux groupes n'a subi d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique. (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cardioversion](#)).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Entreposer à température ambiante (15-30 ° c).

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucun.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**Excipients:** Noyau du comprimé: Lactose anhydre, hypromellose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, sulfate de sodium laurique et stéarate de magnésium.

Pellicule: Monohydrate de lactose, hypromellose, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune (comprimés de 2,5 mg) ou rouge d'oxyde de fer (comprimés de 5 mg).

Comprimé de 2,5 mg: Jaune, rond, biconvexe, comprimé enduit de film, debossé avec 'HP'd'un côté et' 557 'de l'autre côté.

Comprimé de 5 mg: Roses, ovale, biconvexe Comprimés filmés, debossé avec 'HP' sur un côté et '558' de l'autre côté.

Bio-APIXABAN (apixaban) 2,5 mg comprimés sont fournis dans le carton contenant 10 (1 bande de blister de 10), et en bouteilles de 60 et 180 comprimés.

Bio-APIXABAN (apixaban) comprimés de 5 mg sont fournis dans le carton contenant 10 (1 bande de boursouffure de 10), et dans les bouteilles des comprimés 60 et 180.

## PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE

### INFORMATION PHARMACEUTIQUE

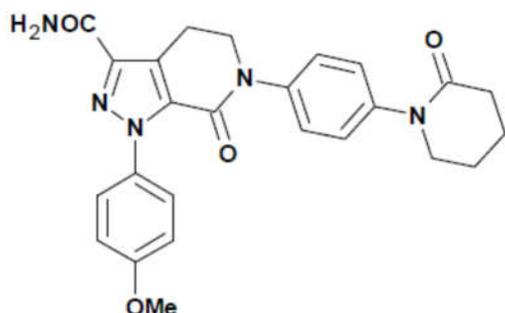
#### Substance médicamenteuse

Nom chimique: Apixaban

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

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_{25}H_{25}N_5O_4$ ; 459.5 g/mol

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques:

Apixaban est une poudre blanche à blanc cassé. Au pH physiologique (1,2-6,8), le l'apixaban n'est pas ionisé; sa solubilité aqueuse dans la gamme physiologique de pH est ~0,04 mg/mL.

Les comprimés pelliculés de Bio-APIXABAN sont disponibles par voie orale dans des concentrations de 2,5 mg et 5 mg d'apixaban avec les ingrédients inactifs suivants: lactose anhydre, hypromellose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. Le film contient du lactose monohydraté, de l'hypromellose, du dioxyde de titane, de la triacétine, de l'oxyde de fer jaune (comprimés de 2,5 mg) ou de l'oxyde de fer rouge (comprimés de 5 mg).

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de bioéquivalence in-vivo

#### Données comparatives de biodisponibilité pour Bio-APIXABAN

Étude de bioéquivalence, en double aveugle, équilibrée, en deux traitements, en deux temps, en deux séquences, en une seule dose et en deux temps, des comprimés d'Apixaban 5 mg de Biomed Pharma Inc., en Inde avec PrELIQUIS® (apixaban) Comprimés 5 mg de Pfizer Canada Inc. 17,300 Trans-Canada Highway Kirkland, Quebec H9J 2M5 Bristol-Myers Squibb Canada Montreal, Canada H4S 0A4 chez des sujets adultes sains dans des conditions de jeûne.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

<b>Apixaban (1 x 5 mg) À partir de données mesurées Non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Essai *</b>	<b>Référence †</b>	<b>% Ratio de Moyens géométriques</b>	<b>Intervalle de confiance de 90%</b>
AUC <sub>T</sub> ((hr*ng/mL))	1715,70 1757,88 (23,65)	1657,27 1692,53 (20,56)	103,6	(99,7 - 107,7)
AUC <sub>i</sub> (hr*ng/mL)	1743,43 1784,79 (23,29)	1687,02 1720,53 (19,95)	103,4	(99,7 - 107,4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	215,66 224,34 (30,49)	181,73 184,97 (18,65)	118,8	(110,3 - 128,0)
T <sub>max</sub> § (hr)	1,50 0,50 - 4,75	2,75 0,75 - 4,50		
T <sub>1/2</sub> € (hr)	7,76 (23,96)	7,47 (24,96)		

\* Identité du produit d'essai: (R): comprimés d'apixaban 5 mg de Biomed Pharma.

† Identité du produit de référence: (P): PrEliquis 5 mg (Comprimés d'apixaban 5 mg) de Bristol – Myers Squibb Canada Montreal, Quebec H4S 0A4 et Pfizer Canada Inc. Kirkland, Quebec H9J 2M5

§ Exprimée en tant que médiane (fourchette) seulement

€ Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement

## **Prévention de la TEV suite à une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective**

La preuve clinique de l'efficacité de l'apixaban est dérivée de l'avance (essai clinique de recherche pour évaluer le l'apixaban dosé par voie orale versus l'Anticoagulation avec énoxaparine injectable) 1, 2 et 3 programmes d'essais cliniques. Le programme en AVANCE a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban pour la prévention de la TEV chez un large éventail de patients adultes qui subissent une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou. Au total, 11659 patients ont été randomisés dans 3 études multinationales à double insu. Ce total comprenait 1866 patients de 75 ans ou plus, 1161 patients à faible poids corporel ( $\leq 60$  kg), 2528 patients ayant un indice de masse corporelle  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, 602 patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, mais seulement 23 patients souffrant de déficiences rénales sévères.

Les critères d'exclusion cliniquement significatifs qui ont été partagés par les trois études préliminaires étaient: les saignements actifs; chirurgie majeur cérébrale, spinale ou ophtalmologique ou traumatisme < 90 jours; contre-indication à la prophylaxie anticoagulante; nécessité d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire en cours; hypertension incontrôlée; maladie hépatobiliaires active (AST ou ALT > 2 x LSN et/ou bilirubine totale  $\geq 1.5$  x LSN); déficience rénale significative sur le plan clinique (Cr CL < 30 ml/min); thrombocytopénie anémie (HB < 10g/dL); plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>; allergie à l'héparine; contre-indication au phlébographie (bilatéral).

Dans l'étude ADVANCE-3, les patients subissant une arthroplastie non urgente de la hanche ont été randomisés pour recevoir soit l'apixaban 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, soit l'énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour. La dose d'énoxaparine sodique approuvée pour une thromboprophylaxie associée à une intervention chirurgicale programmée au THR ou à une TKR au Canada est de 30 mg deux fois par jour sous-cutanée, la première dose étant administrée 12 à 24 heures après l'intervention. La première dose d'apixaban a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, tandis que l'énoxaparine a été instaurée 9 à 15 heures avant l'intervention. La durée du traitement était de 32 à 38 jours. Au total, 5407 patients ont été randomisés dans l'étude ADVANCE-3.

L'apixaban 2,5 mg par voie orale deux fois par jour a été comparé à l'énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour (ADVANCE-2) ou à l'énoxaparine 30 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures (ADVANCE-1). Dans l'étude ADVANCE-2, la première dose d'apixaban a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, tandis que l'énoxaparine a été instaurée 9 à 15 heures avant l'intervention. Dans l'étude ADVANCE-1, l'apixaban et l'énoxaparine ont été initiés 12 à 24 heures après la chirurgie. La durée du traitement avec ADVANCE-2 et ADVANCE-1 était de 10-14 jours. Dans les études ADVANCE-2 et ADVANCE-1, 3057 et 3195 patients au total ont été randomisés, respectivement.

**Tableau 15 – Résumé de la démographie des patients**

Étude #	Conception d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude n = numéro	Âge moyen (fourchette)	Sexe M/F (%)
CV185035 ADVANCE 3	Remplacement de hanches totales, à double insu, randomisés, en groupe parallèle	L'apixaban 2,5 mg BID PO	N=2708	60,9 (19, 92)	47/53
		Énoxaparine 40 mg QD SC	N=2699	60,6 (19, 93)	46/54
CV185047 ADVANCE 2	Remplacement de genou total, à double insu, randomisé, en groupe parallèle	L'apixaban 2,5 mg BID PO	N=1528	65,6 (22, 88)	29/71
		Énoxaparine 40 mg QD SC	N=1529	65,9 (23, 89)	26/74
CV185034 ADVANCE 1	Remplacement de genou total, à double insu, randomisé, en groupe parallèle	L'apixaban 2,5 mg BID PO	N=1599	65,9 (26, 93)	38/62
		Énoxaparine 30 mg q12h SC	N=1596	65,7 (33, 89)	38/62

Les données sur l'efficacité sont fournies dans le tableau 16. Dans l'étude ADVANCE-3, le taux de l'extrémité primaire, un composé de la TEV totale et de toutes les causes de décès (TVP asymptomatique et symptomatique, PE et décès causé par toutes les causes), était de 1,39% pour l'apixaban et de 3,86% pour la énoxaparine, réduction relative du risque = 64%, P-valeur < 0,0001. Dans l'étude ADVANCE-2, le taux du point de terminaison primaire, de la TEV totale et de la mort de tous-causes, était de 15,06% pour le l'apixaban et de 24,37% pour le énoxaparine, la réduction relative du risque = 38%, la valeur p < 0,0001. Dans l'étude ADVANCE-1, le taux du point de terminaison primaire, le TEV total et le décès de toutes les causes, était de 8,99% pour l'apixaban et de 8,85% pour le énoxaparine; risque relatif 1,02, (95% IC 0,78, 1,32), p > 0,05 pour non-infériorité.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la fréquence des saignements majeur, le composé de majeur et le saignement non majeur (CRNM) cliniquement pertinent et tous les saignements chez les patients traités avec l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour ou énoxaparine 40 mg une fois par jour et ces paramètres ont été observés à une fréquence plus faible avec l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour par rapport à énoxaparine 30 mg toutes les 12 heures (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Aperçu de la réaction indésirable des médicaments, tableau 2). Tous les critères de saignements incluait le saignement du site chirurgical.

**Tableau 16 – Efficacité de l'apixaban dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients qui subissent une chirurgie de remplacement de hanche ou de genou élective<sup>a</sup>**

	ADVANCE-3 (Hanche)		ADVANCE-2 (Genou)		ADVANCE-1 (Genou)	
	L'apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 Jours	Énoxaparine 40 mg scqd 35 ± 3 Jours	L'apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 Jours	Énoxaparine 40 mg scqd 12 ± 2 Jours	L'apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 Jours	Énoxaparine 30 mg sc q12h 12 ± 2 Jours
Événements/N (taux d'événement)						

	ADVANCE-3 (Hanche)		ADVANCE-2 (Genou)		ADVANCE-1 (Genou)	
<b>TEV totale / décès toutes causes confondues (TVP asymptomatique et symptomatique, EP et décès toutes causes confondues)</b>						
	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	
95% CI	0,22, 0,54		0,51, 0,74		0,78, 1,32	
P Valeur	< 0,0001		< 0,0001		NS	
<b>Tous causent la mort</b>	3/2708 (0,11 %)	1/2699 (0,04 %)	2/1528 (0,13 %)	0/1529 (0,00%)	3/1599 (0,19%)	3/1596 (0,19%)
<b>PE (Fatale or Non-Fatale)</b>	3/2708 (0,11 %)	5/2699 (0,19 %)	4/1528 (0,26%)	0/1529 (0,00%)	16/1599 (1,00 %)	7/1596 (0,44 %)
<b>Symptomatique DVT</b>	1/2708 (0,04%)	5/2699 (0,19%)	3/1528 (0,20%)	7/1529 (0,46%)	3/1599 (0,19%)	7/1596 (0,44%)
<b>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 %)
<b>Distale DVT<sup>b</sup></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 %)

VTE: Événements Thrombembolic veineux; DVT: Thrombose veineuse profonde; PE: Embolie pulmonaire; NS: pas significatif

<sup>a</sup> Les événements associés à chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué à plusieurs points de terminaison.

<sup>b</sup> Comprend la TVP symptomatique et asymptomatique.

### **Prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire**

Le programme clinique a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients aptes au VKA, comme dans le procès ARISTOTE, et chez les patients qui ne conviennent pas à VKA dans l'essai AVERROËS. Les deux études ont été contrôlées activement (contre la warfarine dans ARISTOTE, et contre l'aspirine dans l'AVERROËS), randomisés, à double insu, à bras parallèles, des essais multi-nationaux chez les patients atteints de la fibrillation auriculaire persistante, paroxystique ou permanente (AF) ou auriculaire flutter, et un ou plusieurs des facteurs de risque supplémentaires suivants:

- AVC antérieur ou attaque ischémique transitoire (TIA) (aussi embolie systémique antérieure dans ARISTOTE)
- âge ≥ 75 ans
- hypertension artérielle nécessitant un traitement
- diabète sucré
- insuffisance cardiaque ≥ New York Heart Association classe II
- diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF)
- maladie artérielle périphérique documentée (AVERROËS seulement)

**Les patients avec des valvules cardiaques prothétiques, ou ceux qui ont une maladie cardiaque rhumatismale hémodynamiquement significative, en particulier la sténose mitrale, ont été exclus des essais ARISTOTE et AVERROËS, et n'ont donc pas été évalués. Ces résultats d'essai ne s'appliquent pas à ces patients, avec ou sans fibrillation auriculaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, patients atteints d'une maladie valvulaire](#)).**

**Tableau 17 – Étude démographique et conception d'essai pour les essais cliniques ARISTOTE et AVERROËS**

Étude	ARISTOTE	AVERROËS
Conception d'essai	Combinée à la warfarine, randomisée, à double insu, à bras parallèle, multinationale	Contrôlé par l'aspirine, randomisé, double-aveugle, bras parallèle, multi-national

Étude	ARISTOTE	AVERROËS
<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	L'apixaban 5 mg BID PO (2.5 mg BID chez des patients sélectionnés: 4,7%) Warfarine: cible INR 2,0-3,0	L'apixaban 5 mg BID PO (2.5 mg BID chez des patients sélectionnés: 6,4%) ASA 81 à 324 mg QD PO 81mg (64.3%) 162mg (26.2%)
<b>Sujets randomisés</b>	18,201	5,598
<b>Âge moyen</b>	69,1	69,9
<b>≥ 65 ans</b>	69,9%	69,3%
<b>≥ 75 ans</b>	31,2%	33,8%
<b>Sexe</b>		
<b>Mâle</b>	64,7%	58,5%
<b>Femelle</b>	35,3%	41,5%
<b>Race</b>		
Blanc/caucasien	82,6%	78,6%
Asiatique	14,5%	19,4%
Noir/afro-américain	1,2%	0,6%
<b>AVC antérieur ou TIA</b>	18,6%	13,6%
<b>Hypertension</b>	87,4%	86,4%
<b>Diabète</b>	25,0%	19,6%
<b>Insuffisance cardiaque</b>	35,4% (LVEF ≤40%)	33,7% (LVEF ≤35%)
<b>Maladie valvulaire (non-respect des critères d'exclusion) *</b>	17,8%	22,7%
<b>Moyenne CHADS2 Score</b>	2,1	2,0
CHADS2 ≤1	34,0%	38,3%
CHADS2=2	35,8%	35,2%
CHADS2 ≥ 3	30,2%	26,5%

\*Les patients avec des valvules cardiaques prothétiques, ou ceux qui ont une maladie cardiaque rhumatismale hémodynamiquement significative, en particulier la sténose mitrale, ont été exclus des essais ARISTOTE et AVERROËS

## Résultats de l'étude

### L'étude ARISTOTE

Les patients ont été randomisés au traitement par l'apixaban 5 mg par voie orale deux fois par jour (l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients) ou par la warfarine ajustée à la dose (INR 2,0-3,0). La dose de l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour a été attribuée à des patients ayant au moins deux (2) des caractéristiques suivantes: âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 133 micromole/L (1,5 mg/dL). Globalement, 43% étaient VKA naïfs, définis comme n'ayant pas déjà reçu de VKA, ou ayant reçu ≤ 30 jours consécutifs de traitement avec de la warfarine ou un autre VKA.

Les patients ont été traités pendant une période médiane de 90 semaines pour l'apixaban et de 88 semaines pour la warfarine.

La maladie coronarienne était présente chez 33% des patients lors de la randomisation.

Les patients avec un eCrCl <25 mL/min à l'entrée dans l'étude ont été exclus de cet essai.

Le temps médian dans la gamme thérapeutique (TTR) pour les sujets randomisés à la warfarine, à l'exclusion des 7 premiers jours de l'étude et excluant les interruptions de warfarine, était de 66,0%.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si l'apixaban 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients) était non inférieur à la warfarine pour la prévention de la course totale (ischémique, hémorragique ou non spécifiée) ou de l'embolie systémique (SE).

Les résultats de l'étude clé ont été pré-spécifiés et testés de façon séquentielle et hiérarchique pour préserver l'erreur globale de type 1 (faux positif) à  $\leq 5\%$ . L'apixaban a été testé par rapport à la warfarine pour: (1) la non-infériorité sur l'extrémité composite du trait et de l'embolie systémique, (2) la supériorité sur l'extrémité composite du trait et de l'embolie systémique, (3) la supériorité sur le saignement majeur, et (4) la supériorité sur Tous-causent la mort.

Les résultats des principaux résultats de l'efficacité sont présentés ci-dessous au tableau 18 et à la figure 1.

Pour contrôler l'erreur globale de type I, l'approche pré-spécifiée et hiérarchisée des tests séquentiels a été développée et finalisée avant l'analyse provisoire et effectuée sur les principaux paramètres de l'étude. La population de l'intention de traiter (ITT) a été utilisée pour tester les résultats de l'efficacité, la population en traitement pour les résultats de la sécurité. Les tests ont démontré la non-infériorité de la l'apixaban à la warfarine sur le composé de Stroke et de se, ( $p < 0,0001$ ). Comme la non-infériorité a été satisfaite, le l'apixaban a été testé pour sa supériorité sur le composé de Stroke et de se, avec une supériorité sur la warfarine démontrée (HR 0,79, 95% IC 0,66 à 0,95,  $p = 0,01$ ).

**Tableau 18 – Résultats clés de l'efficacité \*\* dans l'étude ARISTOTE**

	<b>L'apixaban N=9120 n (%/an)</b>	<b>Warfarine N=9081 n (%/an)</b>	<b>Taux de dangerosité (Apixaban vs Warfarine) (95% IC)</b>	<b>P- Valeur, (Supériorité)</b>
<b>AVC ou embolie systémique *</b>	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
<b>AVC</b>				
<b>Ischémique ou non spécifié</b>	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
<b>Hémorragique</b>	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
<b>Embolie systémique</b>	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	
<b>Tous causent la mort *†</b>	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,047

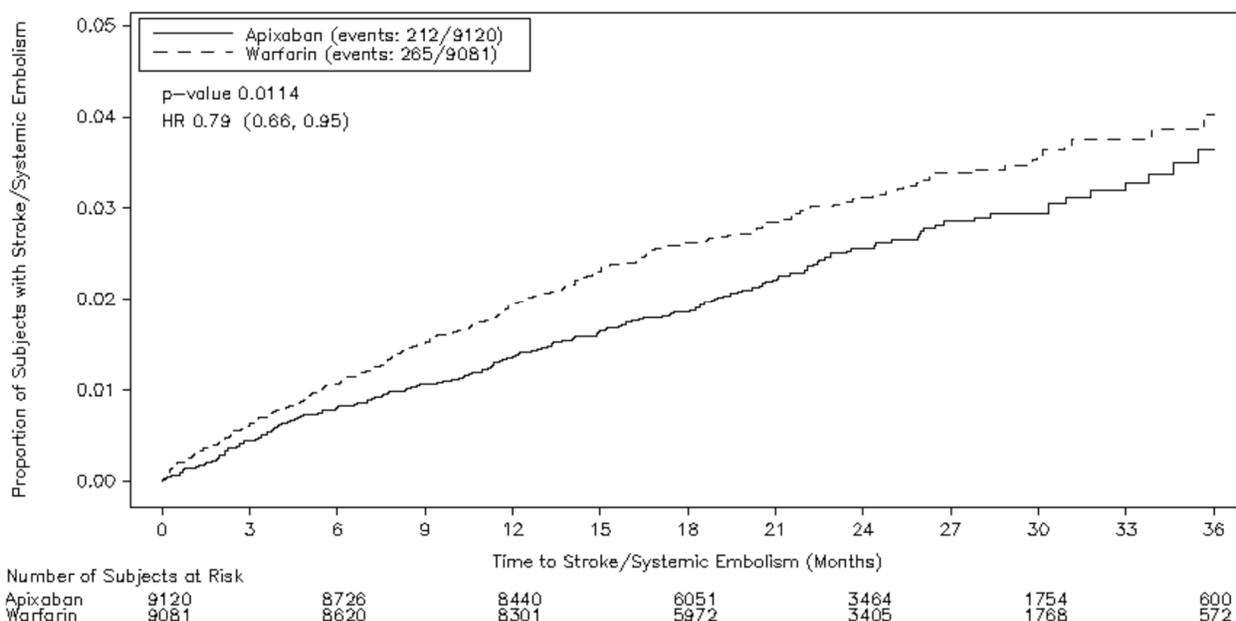
\* Évalué par la stratégie de test séquentiel pour la supériorité conçue pour contrôler l'erreur globale de type I dans l'essai.

\*\* Analyses de l'intention de traiter

† Point de terminaison secondaire

Les événements pour chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué à plusieurs points de terminaison.

Le taux d'infarctus aigu du myocarde a été de 0,53%/l'année dans le l'apixaban et de 0,61% dans les groupes de traitement de la warfarine.



**Figure 1 - Estimation de la courbe Kaplan-Meier de temps à l'apparition de la première course ou embolie systémique dans l'étude ARISTOTE**

L'incidence des saignements importants sur le plan clinique est donnée au tableau 3.

Les taux d'événement pour les résultats d'efficacité et de sécurité (saignements), stratifiés selon l'âge, sont présentés respectivement au tableau 19 et au tableau 20.

**Tableau 19 – Résultats de l'efficacité par groupe d'âge dans le procès ARISTOTE-tous les patients randomisés**

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>AVC ou embolie systémique (résultat de l'efficacité primaire)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Tout AVC</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
≥ 80 ans	33/1225	1,53	37/1211	1,76	0,88 (0,55, 1,40)	---
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique ou non spécifié</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>AVC hémorragique</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>La mort cardiovasculaire</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 un événement, N= nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Tout AVC inclut un AVC ischémique, un AVC hémorragique, un AVC ischémique avec une conversion hémorragique et un AVC non spécifié.

**Tableau 20 – Saignements finaux par groupes d'âge dans l'essai ARISTOTE, tandis que sur le traitement-patients traités**

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>ISTH Majeur saignement (résultat primaire)</b>						
<b>Tous les patients</b>	327/9088	2,13	462/9052	3,09	0,69 (0,60, 0,80)	<0,0001

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
< 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)	---
<b>Majeur et non majeur événement cliniquement pertinent de saignement</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
≥ 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)	---
<b>Hémorragie intracrânienne</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Saignement fatal **</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 = événements jugés pendant le traitement (jusqu'à la dernière dose plus 2 jours)

n= nombre de patients ayant un événement, N= nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

\*\* Pour les saignements fatals chez tous les patients et chez les patients ≥ 80 ans, les ratios de risque (95% IC) et P-valeurs sont des modèles exacts de régression de poisson avec le groupe de traitement comme covariable.

Les résultats du taux d'événements pour l'efficacité et la sécurité (saignement), stratifiés par fonction rénale, sont présentés respectivement au tableau 21 et au tableau 22.

**Tableau 21 – Résultats d'efficacité par fonction rénale\* au niveau de référence dans l'essai ARISTOTE, tous les patients randomisés**

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>Adjudicated Stroke or Systemic Embolism (Primary Efficacy Outcome)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Tout AVC</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique ou non spécifié</b>						
<b>Tous les patients</b>	162/9120	0,97	175/9081	1,05	0,92 (0,74, 1,13)	---
≤ 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)	---
<b>AVC hémorragique</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>La mort cardiovasculaire</b>						
<b>Tous les patients</b>	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	---

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
					(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 un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe

\*les patients atteints de eCrCl < 25 mL/min au niveau de référence ont été exclus de cet essai

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Tout AVC inclut un AVC ischémique, un AVC hémorragique, un AVC ischémique avec une conversion hémorragique et un AVC non spécifié.

**Tableau 22 – Saignements finaux par fonction rénale \* au niveau de référence dans l'essai ARISTOTE, tandis que sur le traitement-patients traités**

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>ISTH Saignement majeur (principal paramètre de sécurité)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Majeur et non majeur événement cliniquement pertinent de saignement</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
> 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)	---
<b>Hémorragie intracrânienne</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
> 80 mL/min	18/3750	0,27	30/3746	0,46	0,59 (0,33, 1,05)	---
<b>Saignement fatal **</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 = événements jugés pendant le traitement (jusqu'à la dernière dose plus 2 jours)

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe

\*les patients atteints de eCrCl < 25 mL/min au niveau de référence ont été exclus de cet essai

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

\*\* Pour les analyses de saignements fatales, le rapport de risque (95% IC) et P-valeur proviennent d'un modèle exact de régression de poisson avec traitement comme covariable.

Les résultats du taux d'événements pour l'efficacité et la sécurité (saignement) des patients traités par l'apixaban 5 mg bid ou l'apixaban 2,5 mg bid sont présentés respectivement au tableau 23 et au tableau 24. Les patients randomisés à l'apixaban ont reçu une dose plus faible de l'apixaban 2,5 mg bid s'ils rencontraient au moins deux (2) des critères suivants: âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 133 micromole/L (1,5 mg/dL).

**Tableau 23 – Résultats d'efficacité par dose dans l'essai ARISTOTE, tous les patients randomisés**

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>Embolie systémique dans l'essai des critères suivants: â</b>						
<b>Tous les patients</b>	212/9120	1,27	265/9081	1,60	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Apixaban 2,5 mg BID	12/428	1,70	22/403	3,33	0,50 (0,25, 1,02)	---
Apixaban 5 mg BID	200/8692	1,25	243/8678	1,53	0,82 (0,68, 0,98)	---
<b>Tout AVC</b>						
<b>Tous les patients</b>	199/9120	1,19	250/9081	1,51	0,79 (0,65, 0,95)	0,0122
Apixaban 2,5 mg BID	12/428	1,70	20/403	4,96	0,55 (0,27, 1,13)	---
Apixaban 5 mg BID	187/8692	1,17	230/8678	1,44	0,81 (0,66, 0,98)	---
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique ou non spécifié</b>						
<b>Tous les patients</b>	162/9120	0,97	175/9081	1,05	0,92 (0,74, 1,13)	0,4220

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
Apixaban 2,5 mg BID	10/428	1,42	14/403	2,11	0,65 (0,29, 1,47)	---
Apixaban 5 mg BID	152/8692	0,95	161/8678	1,01	0,94 (0,75, 1,17)	---
<b>AVC hémorragique</b>						
<b>Tous les patients</b>	40/9120	0,24	78/9081	0,47	0,51 (0,35, 0,75)	0,0006
Apixaban 2,5 mg BID	2/428	0,28	6/403	0,89	0,32 (0,06, 1,57)	---
Apixaban 5 mg BID	38/8692	0,23	72/8678	0,45	0,52 (0,35, 0,78)	---
<b>La mort cardiovasculaire</b>						
<b>Tous les patients</b>	308/9120	1,80	344/9081	2,02	0,89 (0,76, 1,04)	0,1384
Apixaban 2,5 mg BID	33/428	4,54	44/403	6,38	0,73 (0,46, 1,15)	---
Apixaban 5 mg BID	275/8692	1,68	300/8678	1,84	0,91 (0,77, 1,07)	---

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.  
Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.  
Tout AVC inclut un AVC ischémique, un AVC hémorragique, un AVC ischémique avec une conversion hémorragique et un AVC non spécifié.

**Tableau 24 – Saignements finaux par dose dans l'essai ARISTOTE, tandis que sur le traitement-patients traités**

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>ISTH Saignement majeur (principal paramètre de sécurité)</b>						
<b>Tous les patients</b>	327/9088	2,13	462/9052	3,09	0,69 (0,60,0,80)	<0,0001
Apixaban 2,5 mg BID	20/424	3,29	37/402	6,71	0,50 (0,29,0,86)	---
Apixaban 5 mg BID	307/8664	2,09	425/8650	2,95	0,71 (0,61,0,82)	---
<b>Majeur et non majeur événement cliniquement pertinent de saignement</b>						
<b>Tous les patients</b>	613/9088	4,07	877/9052	6,01	0,68 (0,61,0,75)	<0,0001
Apixaban 2,5 mg BID	30/424	4,97	53/402	9,80	0,52 (0,33,0,81)	---
Apixaban 5 mg BID	583/8664	4,03	824/8650	5,86	0,69 (0,62,0,77)	---
<b>Hémorragie intracrânienne</b>						
<b>Tous les patients</b>	52/9088	0,33	122/9052	0,80	0,42 (0,30, 0,58)	<0,0001
Apixaban 2,5 mg BID	2/424	0,32	9/402	1,59	0,21 (0,04, 0,96)	---
Apixaban 5 mg BID	50/8664	0,34	113/8650	0,77	0,43 (0,31, 0,61)	---
<b>Saignement fatal **</b>						

	Apixaban		Warfarine		Apixaban vs Warfarine	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>Tous les patients</b>	8/9088	0,05	11/9052	0,07	0,71 (0,25, 1,95)	0,6183
Apixaban 2,5 mg BID	0/424	0	1/402	0,18	0 §	---
Apixaban 5 mg BID	8/8664	0,05	10/8650	0,07	0,79 (0,31, 1,99)	---

Analyse des patients traités = Événements jugés pendant le traitement (jusqu'à la dernière dose plus 2 jours)

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

\*\* Pour les saignements fatals chez tous les patients, le rapport de risque (95% IC) et P-valeur proviennent d'un modèle exact de régression de poisson avec traitement comme covariable et stratifié par région et état VKA antérieur.

Le nombre et le pourcentage de patients qui ont reçu l'apixaban par dose sont fournis ci-dessous selon le degré de fonction rénale au niveau de référence.

**Tableau 25 – Nombre et pourcentage de patients qui ont reçu l'apixaban par dose selon le degré de fonction rénale au niveau de référence dans l'essai ARISTOTE**

	Apixaban	Warfarine
<b>Apixaban/placebo 2,5 mg BID, N</b>	<b>424</b>	<b>402</b>
Grave ( $\leq 30$ mL/min), n (%)	88 (20,8)	85 (21,1)
Modérée ( $> 30 - \leq 50$ mL/min), n (%)	294 (69,3)	262 (65,2)
légère ( $> 50 - \leq 80$ mL/min), n (%)	42 (9,9)	54 (13,4)
Normal ( $> 80$ mL/min), n (%)	0	1 (0,3)
Non rapporté, n (%)	0	0
<b>Apixaban/placebo 5 mg BID, N</b>	<b>8664</b>	<b>8650</b>
Grave ( $\leq 30$ mL/min), n (%)	48 (0,6)	47 (0,5)
Modérée ( $> 30 - \leq 50$ mL/min), n (%)	1063 (12,3)	1118 (12,9)
légère ( $> 50 - \leq 80$ mL/min), n (%)	3765 (43,5)	3704 (42,8)
Normal ( $> 80$ mL/min), n (%)	3750 (43,3)	3745 (43,3)
Non rapporté, n (%)	38 (0,4)	36 (0,4)

Le dénominateur pour calculer chaque pourcentage est le nombre de sujets traités dans chacun des groupes de dose l'apixaban et du groupe de traitement

#### L'étude AVERROËS

Les patients ont été randomisés au traitement avec L'apixaban 5 mg par voie orale deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez certains patients), ou ASA 81 à 324 mg une fois par jour. Le choix d'une dose d'ASA de 81, 162, 243 ou 324 mg a été laissé à la discrétion de l'enquêteur, avec 90,5% des sujets recevant une dose de 81 mg (64,3%) ou de 162 mg (26,2%) au hasard. La dose L'apixaban de 2,5 mg deux fois par jour a été attribuée à des patients ayant au moins deux (2) des caractéristiques suivantes: âge  $\geq 80$  ans, poids corporel  $\leq 60$  kg, ou créatinine sérique  $\geq 133$  micromole/L (1,5 mg/dL).

Dans l'étude, la thérapie VKA avait été jugée mais interrompue chez 40% des patients avant l'inscription. Les raisons courantes de l'inadaptabilité de la thérapie VKA dans l'étude AVERROËS comprenaient l'incapacité/peu probable d'obtenir l'INRs à intervalles demandés (42,6%), le traitement refusé par le patient avec VKA (37,4%), le score CHADS2 = 1 et le médecin ne recommandait pas VKA (21,3%), le patient pouvait pas être invoqué pour adhérer à l'instruction de médicament de VKA (15,0%), et Difficulté/Difficulté attendue en contactant le patient en cas de changement de dose urgent (11,7%).

Les patients ont été traités pour une médiane de 58 semaines pour le l'apixaban, et 59 semaines pour l'ASA.

Les patients ayant un eCrCl de 25 mL/min à l'entrée de l'étude ont été exclus de ce procès.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si L'apixaban 5 mg deux fois par jour (2,5 mg deux fois par jour chez certains patients) était supérieur à l'ASA (81 à 324 mg QD) dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique. Des évaluations de la supériorité de la l'apixaban versus l'aspirine ont également été pré-spécifiées pour les événements vasculaires majeur (résultat composite de l'AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde ou mort vasculaire) et pour la mort due à n'importe quelle cause.

Les résultats de l'étude clé ont été prédéfinis et testés de façon séquentielle et hiérarchique afin de préserver l'erreur globale de type 1 (faux positif) à  $\leq 5\%$ . L'apixaban a été testé par rapport à l'aspirine pour: (1) la supériorité sur le point de terminaison composite de l'AVC et l'embolie systémique, (2) la supériorité sur les événements vasculaires majeur (résultat composite de la course, embolie systémique, infarctus du myocarde ou la mort vasculaire), et (3) la supériorité sur tous-causent la mort.

AVERROÈS a été arrêté dès le début sur la recommandation du Comité indépendant de surveillance des données du procès qui a constaté qu'une analyse provisoire prédéfinie a révélé des preuves claires de la l'apixaban fournissant une réduction cliniquement importante de l'AVC et du système embolie et profil de sécurité acceptable.

Les résultats des principaux résultats de l'efficacité sont présentés ci-dessous dans le tableau 26 et la figure 2.

**Tableau 26 - Résultats clés de l'efficacité \* \* dans l'étude AVERROÈS**

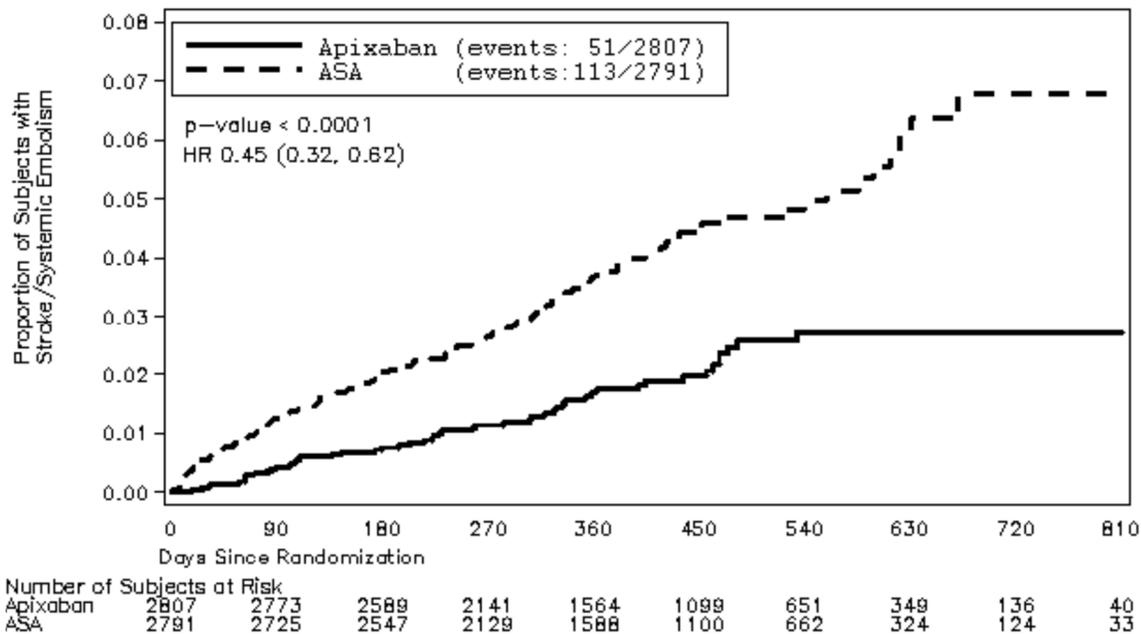
	<b>Apixaban N=2807 n (%/An)</b>	<b>Aspirine N=2791 n (%/An)</b>	<b>Taux de dangerosité Apixaban vs. aspirin (95% IC)</b>	<b>P-Valeur (Supériorité)</b>
<b>AVC ou embolie systémique *</b>	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
<b>AVC</b>				
<b>Ischémique ou indéterminé</b>	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
<b>Hémorragique</b>	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
<b>Embolie systémique</b>	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
<b>AVC, embolie systémique, MI ou mort vasculaire *†</b>	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
<b>Infarctus du myocarde</b>	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
<b>Mort vasculaire</b>	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
<b>Tous-causent la mort</b>	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

\* Évalué par la stratégie de test séquentiel conçu pour contrôler l'erreur globale de type I dans l'essai.

\*\* Analyses de l'intention de traiter

† Point de terminaison secondaire

Les événements pour chaque point de terminaison ont été comptabilisés une fois par sujet, mais les sujets peuvent avoir contribué à plusieurs points de terminaison.



**Figure 2 - Estimation de la courbe de Kaplan-Meier du temps à la première occurrence de l'AVC ou de l'embolie systémique dans l'étude AVERROÈS**

L'incidence des saignements importants sur le plan clinique est donnée au tableau 4. Les résultats du taux d'événements pour l'efficacité et la sécurité (saignement), stratifiés selon l'âge, sont présentés respectivement au tableau 27 et au tableau 28.

**Tableau 27 – Résultats d'efficacité par groupe d'âge dans l'essai AVERROÈS-tous les patients randomisés**

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>AVC ou embolie systémique (résultat de l'efficacité primaire)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
≥ 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)	---
<b>Tout AVC</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
≥ 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)	---
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique ou non spécifié</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>AVC hémorragique</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Mort vasculaire</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
≥ 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 un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Tout AVC includes ischemic stroke, AVC hémorragique, accident vasculaire cérébral ischémique avec conversion hémorragique et AVC non spécifié

**Tableau 28 – Saignements finaux par groupes d'âge dans l'essai AVERROÈS, tandis que sur le traitement-patients traités**

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>ISTH Saignement majeur</b>						

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>(Résultat de sécurité primaire)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Majeur et non majeur événement cliniquement pertinent de saignement</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Hémorragie intracrânienne **</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Saignement fatal **</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 = événements jugés pendant le traitement (jusqu'à la dernière dose, plus 2 jours pour les patients qui n'ont pas entré l'extension de l'étiquette ouverte)

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

\*\* Pour les saignements fatals et les saignements intracrâniennes chez tous les patients, les rapports de risque (95% IC) et P-valeurs sont des modèles exacts de régression de poisson avec traitement comme covariable.

Les résultats du taux d'événements pour l'efficacité et la sécurité (saignement), stratifiés par fonction rénale, sont présentés respectivement au tableau 29 et au tableau 30.

**Tableau 29 – Résultats de l'efficacité par fonction rénale \* au niveau de référence dans l'essai AVERROËS-tous les patients randomisés**

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>AVC ou embolie systémique (résultat de l'efficacité primaire)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Tout AVC</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique ou non spécifié</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>AVC hémorragique</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
> 80 mL/min	1/955	0,09	1/923	0,09	0,97 (0,06, 15,53)	---
<b>Mort vasculaire</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

\*les patients atteints de eCrCl < 25 mL/min au niveau de référence ont été exclus de cet essai

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Tout AVC comprend un AVC ischémique, AVC hémorragique, accident vasculaire cérébral ischémique avec conversion hémorragique, et un AVC non spécifié

**Tableau 30 – Saignements finaux par fonction rénale \* au niveau de référence dans l'essai AVERROËS, tandis que sur le traitement-patients traités**

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>ISTH Saignement majeur (principal paramètre de sécurité)</b>						
<b>Tous les patients</b>	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)	---
<b>Majeur et non majeur événement cliniquement pertinent de saignement</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 (0,79, 2,06)	---
<b>Hémorragie intracrânienne **</b>						
<b>Tous les patients</b>	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	---

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
					(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	§	---
<b>Saignement fatal **</b>						
<b>Tous les patients</b>	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 = événements jugés pendant le traitement (jusqu'à la dernière dose, plus 2 jours pour les patients qui n'ont pas entré l'extension de l'étiquette ouverte)

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

\*les patients atteints de eCrCl < 25 mL/min au niveau de référence ont été exclus de cet essai

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

\*\* Pour les saignements fatals et les saignements intracrâniennes chez tous les patients, les rapports de risque (95% IC) et P-valeurs sont des modèles exacts de régression de poisson avec traitement comme covariable.

Les résultats du taux d'événements pour l'efficacité et la sécurité (saignement) des patients traités par l'apixaban 5 mg bid ou l'apixaban 2,5 mg bid sont présentés respectivement au tableau 31 et au tableau 32. Les patients randomisés à l'apixaban ont reçu une dose plus faible d'apixaban de 2,5 mg bid s'ils rencontraient au moins deux (2) des critères suivants: âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 133 micromole/L (1,5 mg/dL).

**Tableau 31 – Résultats d'efficacité par dose dans l'essai AVERROÈS-tous les patients randomisés**

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>AVC ou embolie systémique (résultat de l'efficacité primaire)</b>						
<b>Tous les patients</b>	51/2807	1,62	113/2791	3,63	0,45 (0,32, 0,62)	<0,0001
<b>Apixaban 2,5 mg BID</b>	3/179	1,63	12/182	6,24	0,26 (0,07, 0,93)	---
<b>Apixaban 5 mg BID</b>	48/2628	1,62	101/2609	3,46	0,47 (0,33, 0,66)	---
<b>Tout AVC</b>						
<b>Tous les patients</b>	49/2807	1,56	105/2791	3,37	0,46 (0,33, 0,65)	<0,0001
<b>Apixaban 2,5 mg BID</b>	3/179	1,63	11/182	5,66	0,29 (0,08, 1,04)	---
<b>Apixaban 5 mg BID</b>	46/2628	1,55	94/2609	3,21	0,48 (0,34, 0,69)	---
<b>Accident vasculaire cérébral ischémique ou non spécifié</b>						
<b>Tous les patients</b>	43/2807	1,37	97/2791	3,11	0,44 (0,31, 0,63)	<0,0001

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>Apixaban 2,5 mg BID</b>	3/179	1,63	11/182	5,66	0,29 (0,08, 1,04)	---
<b>Apixaban 5 mg BID</b>	40/2628	1,35	86/2609	2,94	0,46 (0,32, 0,67)	---
<b>AVC hémorragique</b>						
<b>Tous les patients</b>	6/2807	0,19	9/2791	0,28	0,67 (0,24, 1,88)	0,4471
<b>Apixaban 2,5 mg BID</b>	0/179	0,00	0/182	0,00	§	---
<b>Apixaban 5 mg BID</b>	6/2628	0,20	9/2609	0,30	0,67 (0,24, 1,88)	---
<b>Vascular Death</b>						
<b>Tous les patients</b>	84/2807	2,65	96/2791	3,03	0,87 (0,65, 1,17)	0,3659
<b>Apixaban 2,5 mg BID</b>	17/179	9,21	21/182	10,57	0,83 (0,43, 1,59)	---
<b>Apixaban 5 mg BID</b>	67/2628	2,25	75/2609	2,52	0,89 (0,64, 1,24)	---

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

Tout AVC inclut un AVC ischémique, un AVC hémorragique, un AVC ischémique avec une conversion hémorragique et un AVC non spécifié.

**Tableau 32 – Critères de saignement par dose dans l'essai AVERROES, pendant le traitement - Patients traités**

	Apixaban		ASA		Apixaban vs ASA	
	n/N	Taux d'événement (%/an)	n/N	Taux d'événement (%/an)	Taux de dangerosité (95% IC)	P-Valeur
<b>ISTH Saignement majeur (principal paramètre de sécurité)</b>						
<b>Tous les patients</b>	45/2798	1,41	29/2780	0,92	1,54 (0,96,2,45)	0,0716
Apixaban 2,5 mg BID	8/178	4,48	3/182	1,59	2,82 (0,75,10,62)	---
Apixaban 5 mg BID	37/2620	1,23	26/2598	0,88	1,40 (0,85, 2,32)	---
<b>Majeur et non majeur événement cliniquement pertinent de saignement</b>						
<b>Tous les patients</b>	140/2798	4,46	101/2780	3,24	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Apixaban 2,5 mg BID	13/178	7,38	7/182	3,73	1,95 (0,78, 4,89)	---
Apixaban 5 mg BID	127/2620	4,29	94/2598	3,21	1,34 (1,02, 1,75)	---
<b>Hémorragie intracrânienne **</b>						
<b>Tous les patients</b>	11/2798	0,34	11/2780	0,35	0,99 (0,39, 2,51)	1,000
Apixaban 2,5 mg BID	1/178	0,56	1/182	0,53	1,05 (0,07,16,83)	---
Apixaban 5 mg BID	10/2620	0,33	10/2598	0,34	0,98 (0,41,2,36)	---
<b>Saignement fatal **</b>						

<b>Tous les patients</b>	5/2798	0,16	5/2780	0,16	0,99 (0,23, 4,29)	1,000
Apixaban 2,5 mg BID	0/178	0,00	0/182	0,00	§	---
Apixaban 5 mg BID	5/2620	0,17	5/2598	0,17	0,98 (0,28,3,39)	---

Analyse des patients traités = événements jugés pendant le traitement (jusqu'à la dernière dose, plus 2 jours pour les patients qui n'ont pas entré l'extension de l'étiquette ouverte)

n=nombre de patients ayant un événement, N=nombre de patients dans chaque sous-groupe.

Taux de dangerosité (95% IC) et P-valeur sont d'un modèle de risque proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme covariable.

\*\* Pour les saignements fatals et les saignements intracrâniennes chez tous les patients, les rapports de risque (95% IC) et P-valeurs sont des modèles exacts de régression de poisson avec traitement comme covariable.

Le nombre et le pourcentage de patients qui ont reçu l'apixaban par dose sont fournis ci-dessous selon le degré de fonction rénale au niveau de référence.

**Tableau 33 – Nombre et pourcentage de patients qui ont reçu l'apixaban par dose selon le degré de fonction rénale au niveau de référence dans l'essai AVERROES**

	<b>Apixaban</b>	<b>ASA</b>
<b>Apixaban/placebo 2,5 mg BID, N</b>	178	182
Grave ( $\leq 30$ mL/min), n (%)	39 (21,9)	41 (22,5)
Modérée ( $> 30 - \leq 50$ mL/min), n (%)	105 (59,0)	112 (61,5)
légère ( $> 50 - \leq 80$ mL/min), n (%)	22 (12,4)	20 (11,0)
Normal ( $> 80$ mL/min), n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)
Non rapporté, n (%)	11 (6,2)	8 (4,4)
<b>Apixaban/placebo 5 mg BID, N</b>	2620	2598
Grave ( $\leq 30$ mL/min), n (%)	16 (0,6)	20 (0,8)
Modérée ( $> 30 - \leq 50$ mL/min), n (%)	384 (14,7)	363 (14,0)
légère ( $> 50 - \leq 80$ mL/min), n (%)	1046 (39,9)	1052 (40,5)
Normal ( $> 80$ mL/min), n (%)	952 (36,3)	918 (35,3)
Non rapporté, n (%)	222 (8,5)	245 (9,4)

Le dénominateur pour calculer chaque pourcentage est le nombre de sujets traités dans chacun des groupes de dose l'apixaban et du groupe de traitement

### **Traitement de la TVP et du PE et prévention de la TVP récurrente et du PE**

Le programme clinique a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP (AMPLIFY AMPLIFY-EXT). Les deux études étaient des essais multinationaux randomisés, à groupes parallèles, à double insu chez des patients présentant une TVP proximale symptomatique et / ou une EP symptomatique. Tous les critères d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité ont été jugés par un comité indépendant en aveugle.

**Tableau 34 – Caractéristiques démographiques de base des patients dans les études cliniques**

	<b>AMPLIFY</b>	<b>AMPLIFY-EXT</b>
Patients randomisés	5395	2482
Âge moyen	56,9	56,7
≥ 75 ans	14,3%	13,3%
Sexe (Mâle)	58,7%	57,4%
Poids corporel $\leq 60$ kg	8,5%	6,6%
Race		
Blanc/caucasien	82,7%	85,3%
Noir/afro-américain	3,8%	3,2%

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Asiatique	8,4%	4,8%
Événements non provoqués	89,8%	91,7%
Épisode précédent de PE ou proximal TEV	16,2%	n/a*
Immobilisation	6,4%	2,8%
Cancer (actif)	2,7%	1,7%
Cancer (histoire)	9,7%	9,2%
Fonction rénale		
Normal eCrCl > 80 mL/min	64,5%	70,1%
50 < eCrCl ≤ 80 mL/min	20,3%	21,6%
30 < eCrCl ≤ 50 mL/min	5,7%	5,3%
eCrCl ≤ 30 mL/min	0,5%	0,2%
Histoire du génotype prothrombotique	2,5%	3,8%

\* Tous les patients sous AMPLIFY-EXT ont dû subir un épisode antérieur d'EP ou de TEV proximale afin de participer à l'étude.

**Étude d'AMPLIFY :** Les patients ont été randomisés au traitement avec l'apixaban 10 mg deux fois par jour par voie orale pendant 7 jours suivis de L'apixaban 5 mg deux fois par jour par voie orale pendant 6 mois, ou énoxaparine 1 mg/kg deux fois par jour sous-cutanée pendant au moins 5 jours (jusqu'au INR ≥ 2) et de la warfarine 2,0-3,0) oralement pendant 6 mois.

Les patients qui ont besoin de thrombectomie, l'insertion d'un filtre Cava, ou l'utilisation d'un agent fibrinolytique, et les patients avec clairance de la créatinine < 25 mL/min, une maladie hépatique significative, ou une hémorragie active ont été exclus de l'étude. Les patients ont été autorisés à entrer dans l'étude avec ou sans anticoagulation parentérale préalable (jusqu'à 48 heures).

Pour les patients randomisés à la warfarine, le pourcentage moyen de temps dans la gamme thérapeutique (INR 2,0-3,0) était de 60,9.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si le l'apixaban était non inférieur au traitement/warfarine énoxaparine dans le point de terminaison combiné de la TEV symptomatique récurrente (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de la mort liée à la TEV pendant 6 mois de traitement.

Les résultats de l'étude clé ont été prédéfinis et testés de façon séquentielle et hiérarchique afin de préserver l'erreur globale de type 1 (faux positif) à ≤ 5%. L'apixaban a été testé par rapport à énoxaparine/warfarine pour: (1) la non-infériorité sur le point de terminaison composite de la mort liée à la TEV/TEV, (2) la supériorité sur le saignement majeur, (3) la supériorité sur le point de terminaison composite de la mort liée à la TEV/TEV, et (4) la supériorité sur le composite de majeur/CRNM saignements.

Dans l'étude, on a démontré que la l'apixaban était non inférieure à la énoxaparine/warfarine dans le point de terminaison combiné de la TEV symptomatique récurrente (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de la mort liée à la TEV (voir le tableau 35).

**Tableau 35 - Résultats d'efficacité dans l'étude AMPLIFY**

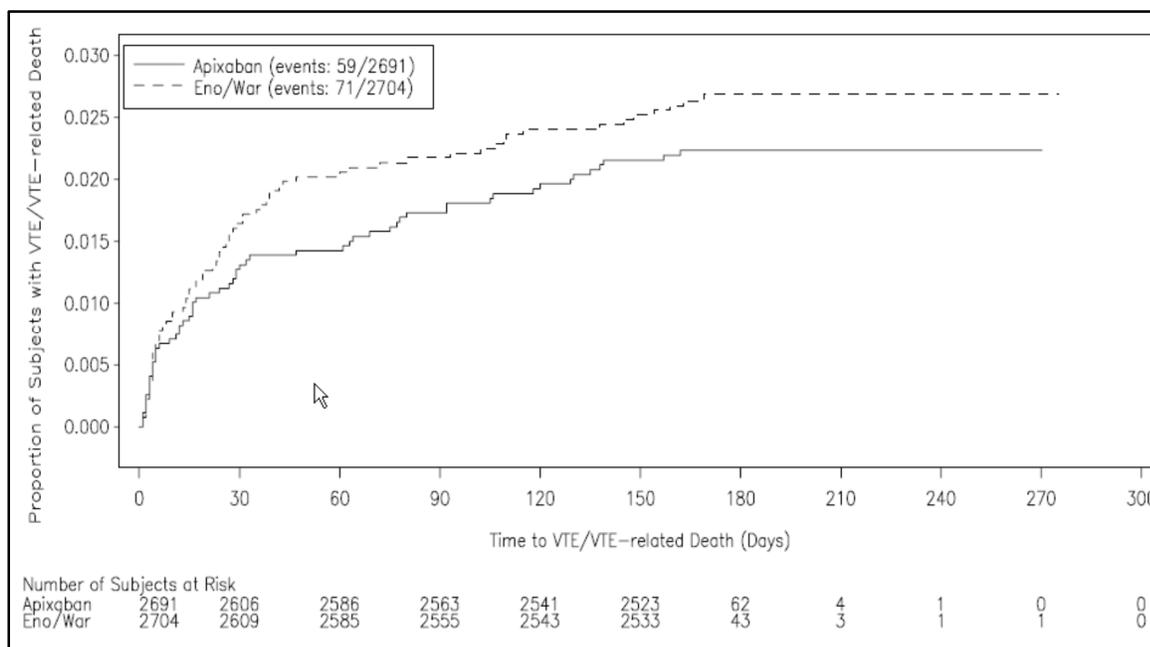
	Apixaban N=2609 n(%)	Énoxaparine/warfarine N=2635 n(%)	Risque relatif (95% IC)
Décès lié à TEV ou TEV *	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)
Non-Fatale DVT <sup>§</sup>	20 (0,7)	33 (1,2)	
Non-Fatale PE <sup>§</sup>	27 (1,0)	23 (0,9)	
Décès lié à TEV <sup>§</sup>	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou tous-causent la mort	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
Tous-causent la mort	41 (1,6)	52 (2,0)	0,79 (0,53, 1,19)

Décès lié au TEV ou au CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
TEV, mort TEV, ou saignement majeur	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

\* Non inférieur par rapport à énoxaparine/warfarine (P-valeur < 0,0001)

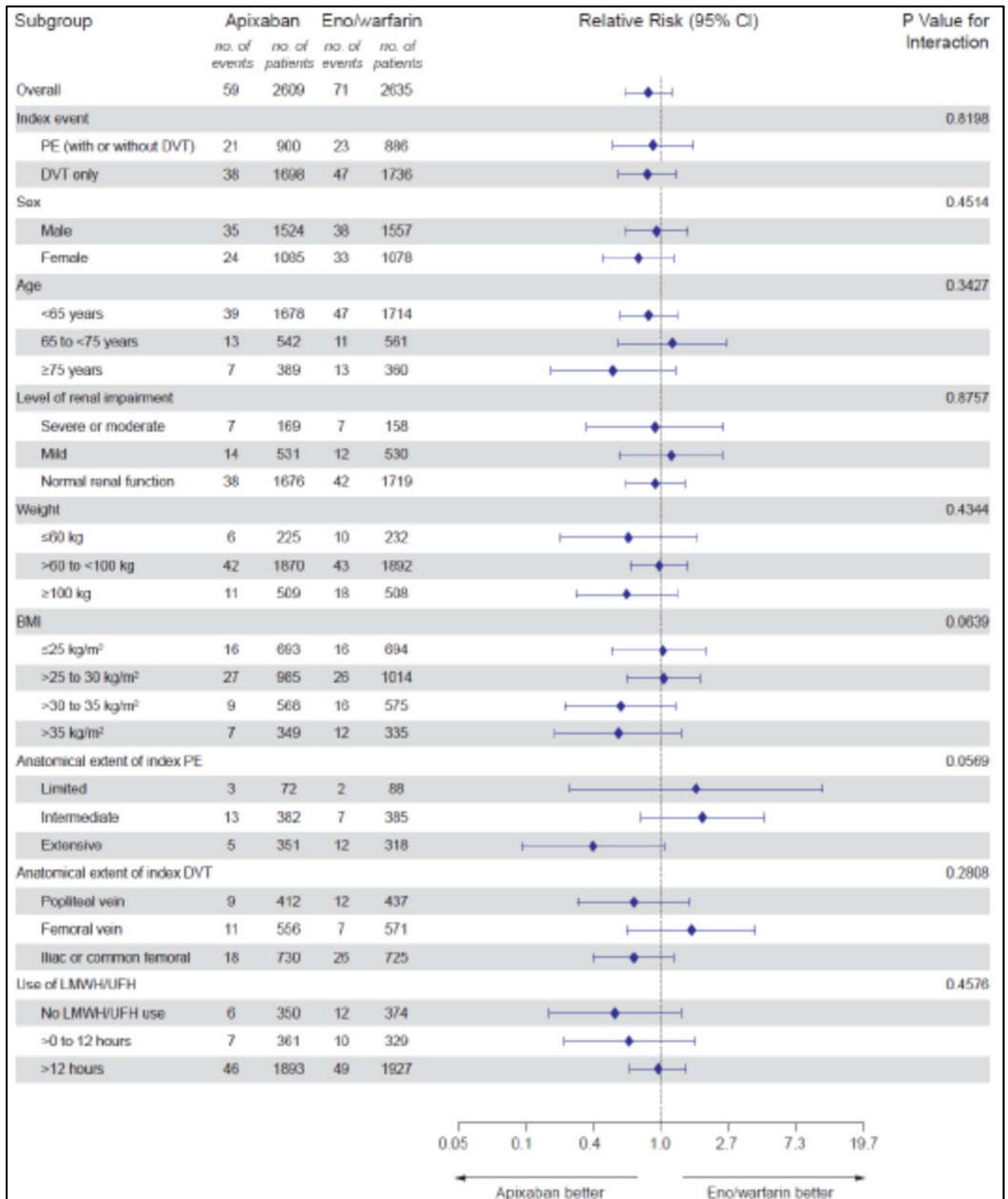
§ Premier événement est le premier événement principal pour chaque sujet. Chaque sujet n'est compté qu'une seule fois.

La figure 3 est un graphique du temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux groupes de traitement de l'étude AMPLIFY.



**Figure 3 – Kaplan-Meier estimation du temps de la première TVP ou de l'EP, ou décès lié à la TEV dans l'étude amplifiée (population visée par l'intention de traiter)**

L'efficacité l'apixaban dans le traitement initial du TEV était cohérente entre les patients traités pour un EP [risque relatif 0,9, intervalle de confiance de 95% (0,5, 1,6)] ou TVP [risque relatif 0,8, intervalle de confiance de 95% (0,5, 1,3)]. L'efficacité entre les sous-groupes, y compris l'âge, le sexe, la fonction rénale, l'indice de masse corporelle (IMC), l'étendue de l'indice de PE, l'emplacement de la TVP thrombus et l'utilisation antérieure de l'héparine parentérale étaient généralement uniformes (voir la figure 4)..



#### Figure 4 – TEV symptomatique récurrente (TVP non fatale ou PE non fatale) ou risque relatif de décès lié à la TEV par caractéristiques de base

Le principal critère de sécurité était le saignement majeur. Dans l'étude, l'apixaban était statistiquement supérieur à la énoxaparine/warfarine dans le critère de sécurité primaire [risque relatif 0,31, intervalle de confiance de 95% (0,17, 0,55), P-valeur < 0,0001] (voir le tableau 5).

Le saignement majeur et le saignement CRNM sur n'importe quel site anatomique étaient généralement inférieurs dans le groupe l'apixaban par rapport au groupe énoxaparine/warfarine. Les saignements gastro-intestinaux ISTH majeur se sont produits chez 6 patients traités au l'apixaban (0,2%) et 17 (0,6%) chez des patients traités à la énoxaparine/warfarine.

L'infarctus du myocarde a été jugé chez 4 patients traités au l'apixaban (0,1%) et 2 patients traités à la énoxaparine et à la warfarine (0,1%).

**Étude d'AMPLIFY-EXT:** L'étude AMPLIFY-EXT a évalué le bénéfice d'un traitement continu chez les patients pour lesquels existait une incertitude clinique concernant le rapport bénéfice / risque absolu d'une durée prolongée. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par L'apixaban 2,5 mg deux fois par jour par voie orale, L'apixaban 5 mg deux fois par jour par voie orale ou un placebo pendant 12 mois après 6 à 12 mois de traitement Environ le tiers des patients ont participé à l'étude AMPLIFY avant leur inscription à l'étude AMPLIFY-EXT.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si le l'apixaban était supérieur au placebo dans l'extrémité combinée de la TEV symptomatique, récurrente (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de la mort de tous-cause.

Dans l'étude, l'apixaban était supérieur au placebo pour le critère d'efficacité primaire avec un risque relatif de 0,24 (95% IC: 0,15-0,40) et 0,19 (95% IC: 0,11-0,33) pour 2,5 mg et 5 mg de l'apixaban, respectivement (p < 0,0001 pour les deux) (voir tableau 36).

**Tableau 36 – Résultats d'efficacité dans l'étude AMPLIFY-EXT**

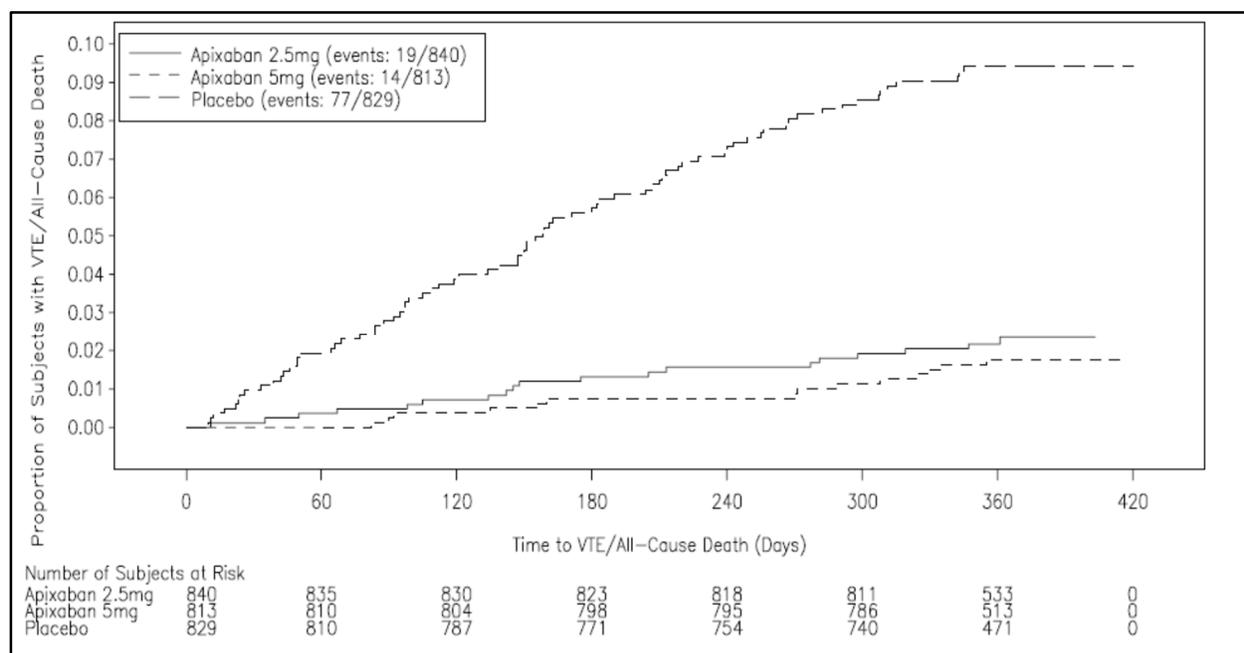
	Apixaban	Apixaban	Placebo (N=829)	Risque relatif (95% IC)		P-Valeur
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg vs, Placebo	Apix 5,0 mg vs, Placebo	
	n (%)					
TEV récurrents ou tous-causent la mort	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40)	0,19 (0,11, 0,33)	<0,0001
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
Tous-causent la mort	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
TEV récurrente ou décès lié à la TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)	<0,0001
TEV récurrente ou décès lié au 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

	Apixaban	Apixaban	Placebo (N=829)	Risque relatif (95% IC)		P-Valeur
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg vs, Placebo	Apix 5,0 mg vs, Placebo	
	n (%)					
EP non fatale †	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)	
TEV liée Mort	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)	
CV- décès liés	2 (0,2)	3 (0,4)	10 (1,2)	0,20 (0,04, 0,90)	0,31 (0,09, 1,11)	
Tous- causent la mort	7 (0,8)	4 (0,5)	14 (1,7)	0,49 (0,20, 1,21)	0,29 (0,10, 0,88)	

\* Pour les patients ayant plus d'un événement contribuant au point de terminaison composite, seul le premier événement a été rapporté (par exemple, si un sujet a connu à la fois une TVP, puis un EP, seule la TVP a été rapporté)

† Les sujets individuels peuvent rencontrer plus d'un événement et être représentés dans les deux classifications

La figure 5 est un graphique du temps écoulé entre la randomisation et l'apparition du premier événement d'effet primaire dans les trois groupes de traitement de l'étude AMPLIFY-EXT.



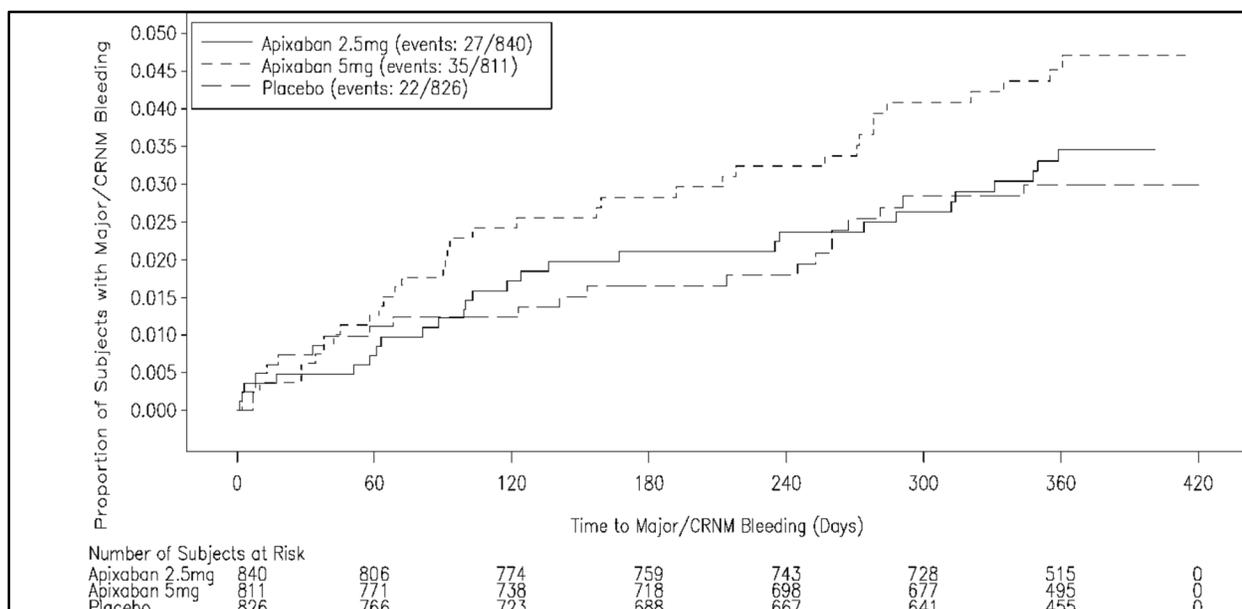
**Figure 5 – Estimation de Kaplan-Meier du délai avant la première thrombose veineuse profonde ou une impédance de la prostate, ou décès par toutes les causes dans l'étude AMPLIFY-EXT (population en intention de traiter)**

L'efficacité l'apixaban pour la prévention d'une récurrence d'un TEV a été maintenue à travers les sous-groupes, y compris l'âge, le sexe, l'IMC et la fonction rénale.

Le principal critère de sécurité était le saignement majeur pendant la période de traitement. Dans l'étude, l'incidence du saignement majeur était similaire entre les groupes l'apixaban et placebo, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'incidence de majeur + CRNM, mineur, et tous les saignements entre le L'apixaban 2,5 mg deux fois par jour et le placebo groupes de traitement. La fréquence des saignements majeur + CRNM dans le groupe L'apixaban 5 mg deux fois par jour n'était pas

statistiquement différente du groupe placebo. La fréquence des CRNM, des saignements mineurs et de tous les saignements dans le groupe L'apixaban de 5 mg deux fois par jour était significativement plus élevée que le groupe placebo. (voir tableau 6).

La figure 6 est un graphique du temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier événement majeur ou cliniquement significatif non hémorragique dans les trois groupes de traitement de l'étude AMPLIFY-EXT.



**Figure 6 – Estimation de Kaplan-Meier du saignement majeur / non grave cliniquement significatif au cours de la période de traitement dans l'étude AMPLIFY-EXT**

ISTH majeur le saignement gastro-intestinal a eu lieu chez 1 (0,1%) des patients traités au l'apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour, pas de patients à la dose de 2,5 mg deux fois par jour et 1 (0,1%) de patients traités par placebo.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'apixaban est un puissant inhibiteur direct réversible du facteur-Xa (FXa) sur le site actif avec une constante inhibitrice (Ki) de 0,08 nm pour les FXa humains et avec une sélectivité de plus de 30 000 fois sur les autres protéases de la coagulation humaine. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour inhiber la FXa. Elle inhibe l'activité FXa libre, prothrombinase et liée à un caillot et réduit la production de thrombine in vitro. L'apixaban inhibe également FXa des lapins, des rats et des chiens, avec Ki de 0,16, 1,4, et 1,8 nM, respectivement, qui parallèlement à sa puissance antithrombotique chez ces espèces. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine dérivée des protéases en amont dans la cascade de coagulation sanguine. Dans les essais de coagulation standard, le l'apixaban est plus puissant dans le prolongement du PT que aPTT ex vivo chez les rats, les lapins et les chiens.

L'apixaban a provoqué une activité antithrombotique dose-dépendante prophylactique chez plusieurs espèces, comme les rats, les lapins et les chiens, dans des modèles de thrombose artérielle et veineuse, et a empêché la croissance d'un thrombus préexistant. Les mesures des concentrations plasmatiques de l'apixaban dans ces expériences ont révélé des valeurs de CE50 variant d'environ 0,1 à 7,57 µM pour l'inhibition de la formation de thrombus et l'entretien du débit sanguin. Ces concentrations tendaient à être plus élevées chez les espèces (rat et chien) pour lesquelles l'affinité FXa de l'apixaban était plus faible. L'apixaban semble avoir une fenêtre thérapeutique entre la dose qui inhibe la thrombose et la dose qui augmente les saignements provoqués, qui ont tendance à être le modèle et/ou les espèces dépendantes.

## **TOXICOLOGIE**

Dans les études de toxicité de chien chronique ( $\leq 1$  an) et de rat ( $\leq 6$  mois), les principaux résultats étaient des effets pharmacologiques réversibles (valeurs minimales de PT et de aPTT). Aux doses les plus élevées testées (600 mg/kg/jour chez les rats, 100 mg/kg/jour chez les chiens), aucun organe cible de toxicité, y compris le foie, n'a été identifié, il n'y a pas eu de saignements ou d'hémorragies manifestes et les valeurs de l'AUC étaient de 30x et courbe de concentration-temps (AUC) à la dose humaine recommandée (RHD) de 5 mg (2,5 mg BID) pour l'indication de la prévention TEV.

### **Carcinogénèse**

L'apixaban n'a pas été cancérogène chez les souris ayant reçu  $\leq 3000$  mg / kg / jour ou chez les rats ayant reçu  $\leq 600$  mg / kg / jour pendant 2 ans. Les multiples d'AUC de l'Apixaban étaient  $\leq 30 \times$  la valeur de l'AUC RHD.

### **Toxicologie reproductive**

L'apixaban n'a eu aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle chez le rat à des doses  $\leq 600$  mg/kg et les valeurs de l'ASC  $\leq 30 \times$  l'AUC au RHD.

Les l'apixaban administrés à des rats femelles à  $\leq 1000$  mg/kg/jour au début de la gestation et pendant toute la période de lactation n'ont produit aucune découverte chez la progéniture (génération F1) à 25 mg/kg/jour, ce qui représente une valeur AUC de  $9,8 \times$  l'AUC au RHD. Les effets chez les femelles de la génération F1 se limitaient à une diminution des indices d'accouplement et de fertilité à  $\geq 200$  mg/kg/jour à des valeurs AUC  $\geq 36 \times$  l'AUC au RHD. Les indices de reproduction F1 inférieurs ont une pertinence clinique limitée parce que ces effets sont minimes et ne se produisent qu'à des valeurs d'AUC bien supérieures à celles de l'RHD.

### **Mutagenèse**

L'apixaban n'a pas été mutagène dans le test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (Ames), et non clastogène *in vitro* (dosage cytogénétique dans les cellules ovariennes du hamster chinois) ou *in vivo* (étude de cytogénétique *in vivo/in vitro* d'un mois dans les lymphocytes sanguins périphériques du rat), et n'a montré aucune preuve de génotoxicité dans une étude de micronoyau chez le rat.

## LES RÉFÉRENCES

1. Pinto DJP, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, et al. Découverte du 1- (4-méthoxyphényl) -7-oxo-6- (4- (2-oxopipéridin-1-yl) phényl) -4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo [3,4-c] pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), un inhibiteur hautement puissant, sélectif, efficace et biodisponible par voie orale du facteur Xa de coagulation sanguine. *J Med Chem* 2007; 50:5339–56.
2. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. L'efficacité et l'innocuité de l'apixaban, un inhibiteur direct du facteur Xa administré par voie orale, en tant que thromboprophylaxie chez les patients ayant subi une arthroplastie totale du genou. *J ThrombHaemost.* 2007; 5:2368–75.
3. Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PY, Pinto DJ, et al. L'apixaban, un inhibiteur de facteur Xa, oral, direct et hautement sélectif: *in vitro*, antithrombotique et des études antihémostatiques. *J ThrombHaemost* 2008; 6(5):820-9.
4. Wong PC, Watson CA, Crain EJ. Antithrombotique artérielle et effets de temps de saignement de l'apixaban, un inhibiteur de facteur-Xa direct, en combinaison avec la thérapie antiplaquettaire chez les lapins. *J ThrombHaemost* 2008; 6:1736-41.
5. Wong P, Crain EJ, Watson CA, Xin B. Indice thérapeutique favorable des inhibiteurs directs du facteur-Xa, l'apixaban et rivaroxaban, par rapport à l'inhibiteur de la thrombine dabigatran chez les lapins. *J ThrombHaemost* 2009; 7:1313-20. Epub 2009 Jun 3.
6. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Métabolisme de l'apixaban et pharmacocinétique après administration orale chez l'homme. *Drug MetabDispos* 2009; 37(1):74-81.
7. Jiang X, Crain EJ, Luetzgen JM, Schumacher WA, Wong PC. L'apixaban, un inhibiteur de facteur-Xa direct par voie orale, inhibe l'activité du facteur Xa lié au caillot humain *in vitro*. *ThrombHaemost* 2009; 101(4):780-2.
8. Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Mitroka J, Maxwell BD, et al. Le métabolisme comparatif du C-14 étiqueté l'apixaban chez les souris, les rats, les lapins, les chiens et les humains. *Drug MetabDispos* 2009; 37(8):1738-48. Epub 2009 May 6.
9. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Ansell JE, Chen D, et al. Comparaison randomisée à double insu de l'apixaban et de énoxaparine pour thromboprophylaxie après le remplacement du genou: l'essai ADVANCE-1. *N Engl J Med* 2009; 361:594-604.
10. Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Crain EJ, He B, et al. Métabolisme, pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'inhibiteur du facteur-Xa l'apixaban chez les lapins. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29(1):70-80. Epub 2009 Oct 23.
11. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CA, et al. Évaluation *in vitro* du potentiel métabolique d'interaction médicament-médicament du l'apixaban par le phénotype du cytochrome P450, l'inhibition et les études d'induction. *Drug MetabDispos* 2010; 38(3):448-58. Epub 2009 Nov 25.
12. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et les enquêteurs ADVANCE-2. Comparaison randomisée en double aveugle de l'apixaban et de

l'énoxaparine une fois par jour pour la thromboprophylaxie après remplacement du genou: l'essai ADVANCE-2. *Lancet* 2010; 375:807-15.

13. Schumacher WA, Bostwick JS, Stewart AB, Steinbacher TE, Xin B, Wong PC. Effet de l'apixaban, un inhibiteur direct du facteur Xa, sur des modèles de thrombose et d'hémostase chez le rat. *J CardiovascPharmacol*. Epub 2010 Mar 6.
14. Lassen MR, et al, pour les enquêteurs ADVANCE-3. Apixaban versus énoxaparine pour la thrombophylaxie après remplacement de la hanche. *Nouveau Engl J Med* 2010; 363:2487-2498.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; Les comités et les enquêteurs ARISTOTE. L'apixaban versus warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. *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; Comité de pilotage AVERROES et enquêteurs. Apixaban chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. L'apixaban orale pour le traitement de la thromboembolie veineuse aiguë. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. L'apixaban pour le traitement prolongé de la thromboembolie veineuse. *N Engl J Med* 2013, 368: 699-708.
19. Pfizer Canada ULC. 17,300 Trans-Canada Highway Kirkland, Quebec H9J 2M5 et Bristol-Myers Squibb Canada Co. Montreal, Canada H4S 0A4; Monographie de produit P<sup>r</sup>ELIQUIS, Numéro de contrôle de la soumission: 229267; Date de révision: 07 octobre 2019.

### **PARTIE III: INFORMATION DES CONSOMMATEURS**

**PrBio-APIXABAN**  
**Comprimés d'apixaban**  
**2,5 mg et 5 mg**

**Ce feuillet est la partie III d'une «monographie de produit» en trois parties publiée lorsque Bio-APIXABAN a été approuvé pour la vente au Canada et est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Cette brochure est un résumé et ne vous dira pas tout sur Bio-APIXABAN. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.**

#### **À PROPOS DE CE MÉDICAMENT**

##### **Ce que le médicament est utilisé pour:**

Bio-APIXABAN est utilisé chez l'adulte pour les conditions suivantes:

- **Chirurgie de remplacement de genou ou de hanche:** Pour empêcher les caillots sanguins de se former après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche.
- **Fibrillation auriculaire:** Pour réduire le risque d'AVC (dommages à une partie du cerveau causée par une interruption de son approvisionnement en sang), et l'embolie systémique (le blocage soudain d'un vaisseau sanguin par un caillot de sang) chez les personnes qui ont une maladie cardiaque appelée *fibrillation auriculaire* (battement cardiaque irrégulier).
- **Caillots sanguins:** Pour traiter la thrombose veineuse profonde (caillots de sang dans les veines de vos jambes) et l'embolie pulmonaire (caillots de sang dans les vaisseaux sanguins de vos poumons) et pour réduire le risque qu'elles se produisent à nouveau.

##### **Ce qu'il fait:**

Bio-APIXABAN appartient à un groupe de médicaments appelés anticoagulants. Ce médicament aide à prévenir la formation de caillots sanguins en bloquant l'une des molécules qui provoque la coagulation du sang (connue sous le nom de facteur-Xa).

##### **Quand il ne doit pas être utilisé:**

- vous avez des lésions corporelles connues à risque de saignement, y compris des saignements dans le cerveau (AVC)
- vous avez certains types de saignement anormal comme le saignement récent d'un ulcère de l'estomac
- vous avez des saignements actifs, surtout si vous saignez excessivement
- vous avez une maladie hépatique grave qui conduit à un risque accru de saignement (coagulopathie hépatique)

- vous prenez déjà des médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins, par exemple la Warfarine (COUMADIN®), l'héparine, le rivaroxaban (XARELTO®), le dabigatran (PRADAXA®), à moins que votre médecin ait décidé de passer à Bio-APIXABAN
- vous prenez également du prasugrel (EFFIENT®) ou le ticagrelor (BRILINTA®)
- Bio-APIXABAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, puisque ses effets sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus
- vous prenez du kétoconazole oral (un médicament utilisé pour traiter l'infection fongique)
- Alors que la péridurale ou les cathéters médullaires sont en place, ou dans les cinq premières heures après leur enlèvement. Votre médecin saura quelles mesures de précaution sont nécessaires. Bio-APIXABAN n'est pas recommandé pour les patients recevant un contrôle de la douleur par péridurale après une chirurgie
- vous avez une valve cardiaque artificielle
- vous avez moins de 18 ans.
- vous êtes allergique (hypersensible) à l'apixaban (ingrédient actif de Bio-APIXABAN) ou à l'un des autres ingrédients de Bio-APIXABAN. Les ingrédients sont énumérés dans la section «ce que les ingrédients non médicinaux sont:» de cette brochure

##### **L'ingrédient médicinal est:**

Apixaban

##### **Les ingrédients non médicinaux sont:**

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

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

##### **Formes posologiques:**

Comprimés pelliculés de couleur jaune, 2,5 mg.  
Comprimés pelliculés de couleur rose, 5 mg.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**N'arrêtez pas de prendre Bio-APIXABAN sans d'abord en parler avec votre médecin. Si vous arrêtez de prendre Bio-APIXABAN, des caillots sanguins peuvent provoquer un accident vasculaire cérébral ou d'autres complications. Cela peut être fatal ou entraîner une invalidité grave.**

AVANT d'utiliser Bio-APIXABAN, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez l'un des éléments suivants:

- un risque accru de saignement, tel que:

- **troubles hémorragiques**
- **un ulcère actif ou récent**
- **infection du cœur** (endocardite bactérienne)
- **saignements récents dans votre cerveau** (AVC hémorragique)
- **très haute pression artérielle**, non contrôlée par un traitement médical
- **une opération récente sur le cerveau, la colonne vertébrale ou l'œil**
- **maladie rénale sévère**
- **maladie du foie légère ou modérée**
- **syndrome des antiphospholipides**
- **un tube (cathéter) inséré dans le dos**
- Vous avez eu **une injection dans la colonne vertébrale au cours des 5 heures précédentes, comme une péridurale**, pour l'anesthésie et le soulagement de la douleur.
- Vous avez eu **une opération pour une fracture de la hanche** (parce que ce médicament n'a pas été étudié pour cette condition).
- vous avez 75 ans d'âge ou plus.

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

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

Les effets de Bio-APIXABAN sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Vous ne devriez pas prendre BIO-APIXABAN si vous êtes enceinte.

**Contactez votre médecin immédiatement** si vous devenez enceinte tout en prenant Bio-APIXABAN.

On ne sait pas si Bio-APIXABAN passe dans le lait maternel humain. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Bio-APIXABAN pendant l'allaitement.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance et des suppléments à base de plantes.

Certains médicaments peuvent augmenter les effets de Bio-APIXABAN et certains peuvent en diminuer les effets. Votre médecin décidera si vous devez être traité par Bio-APIXABAN lors de la prise de ces médicaments et si vous devez être étroitement surveillé.

**Les médicaments qui peuvent interagir avec Bio-APIXABAN comprennent:**

#### Médicaments qui peuvent augmenter les effets de Bio-APIXABAN:

Le risque de saignement augmente si Bio-APIXABAN est pris avec l'un des médicaments suivants :

- certains **médicaments pour les infections fongiques** (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole)
- certains **médicaments antiviraux pour le VIH/SIDA** (p. ex. ritonavir)
- autres **médicaments utilisés pour réduire la coagulation sanguine** (p. ex. énoxaparine, clopidogrel, prasugrel)
- **anti-inflammatoires ou médicaments contre la douleur** (p. ex. aspirine ou naproxène)
- **médicaments pour l'hypertension artérielle ou les problèmes cardiaques** (par ex. diltiazem)
- certains **médicaments pour les infections bactériennes** (par exemple 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, la citalopram, la sertraline, l'escitalopram, la venlafaxine et la duloxétine).

#### Médicaments qui peuvent réduire les effets de Bio-APIXABAN:

- **médicaments pour traiter la tuberculose ou d'autres infections** (p. ex. rifampicine, rifampicine)
- **médicaments pour prévenir l'épilepsie ou les crises épileptiques** (p. ex. phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital)
- **millepertuis** (un supplément à base de plantes utilisé pour la dépression)

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Bio-APIXABAN peut être pris avec ou sans nourriture.**

Bio-APIXABAN devrait être pris régulièrement, comme prescrit, pour assurer les meilleurs résultats. Tout abandon temporaire doit être évité, à moins que votre médecin ne le recommande.

#### Dose habituelle adulte:

*Chirurgie de remplacement de genou ou de hanche:*

Prenez un comprimé de 2,5 mg deux fois par jour, un le matin et un le soir. Prenez les comprimés/tablette à la même heure tous les jours, de préférence à 12 heures d'intervalle. Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau. NE PAS mâcher le comprimé. NE PAS arrêter de prendre ce médicament sans l'avis du médecin.

Prenez toujours Bio-APIXABAN exactement comme votre médecin vous l'a dit. Vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

### **Si vous avez du mal à avaler le(s) comprimé(s)**

Suivez les étapes ci-dessous pour écraser le(s) comprimé(s) Bio-APIXABAN. Ceci aidera à s'assurer que les comprimés écrasés seront pris entièrement.

#### **Étapes**

- Utiliser un mortier et un pilon ou un dispositif pilon/mortier pour écraser le(s) comprimé(s)
- transférer la poudre dans un verre ou un petit bol
- lors de l'utilisation d'eau:
  - ajouter une petite quantité d'eau (30 ml) au mortier et au pilon/dispositif et remuer
  - transférer l'eau dans le verre à boire
  - mélanger la poudre avec l'eau et boire immédiatement.
  - rincer le verre avec une petite quantité d'eau et boire immédiatement
- lors de l'utilisation de compote de pommes
  - mélanger la poudre avec une petite quantité de compote de pommes (30g) dans un petit bol et manger aussitôt avec une cuillère
  - ajouter une petite quantité d'eau (30mL) au mortier et au pilon/dispositif et remuer
  - transférer l'eau dans le bol et boire aussitôt
  - rincer le bol et la cuillère avec une petite quantité d'eau et boire aussitôt.

#### **Durée du traitement**

Après une opération majeure de **hanche** vous prendrez habituellement les comprimés pour jusqu'à 38 jours.

Après une opération majeure du **genou** vous prendrez habituellement les comprimés pour une durée allant 14 jours.

Ne cessez pas de prendre Bio-APIXABAN sans parler à votre médecin d'abord, parce que le risque de développer un caillot de sang pourrait être plus élevé si vous arrêtez le traitement trop tôt.

#### *Fibrillation auriculaire (AF):*

Pour la plupart des patients atteints d'AF, la dose recommandée de Bio-APIXABAN est de 5 mg, prise par voie orale deux fois par jour.

Selon votre âge, votre poids ou votre fonction rénale, votre médecin peut prescrire 2,5 mg deux fois par jour.

Si vous prenez actuellement de la warfarine (un autre anticoagulant oral) ou recevez un traitement anticoagulant administré par injection, et votre médecin a décidé que Bio-APIXABAN est approprié pour vous, assurez-vous de demander à votre médecin quand et comment il est préférable de changer et de commencer à prendre Bio-APIXABAN.

Si vous avez une fibrillation auriculaire et cessez de prendre Bio-APIXABAN sans parler à votre médecin, vous êtes à risque de souffrir d'un AVC ou d'autres complications dues à la formation de caillots sanguins, ce qui peut être fatal ou mener à un handicap grave.

#### *Traitement et prévention des caillots sanguins dans les veines de vos jambes ou poumons:*

Prendre 10 mg deux fois par jour (deux comprimés de 5 mg le matin et deux comprimés de 5 mg le soir) pendant 7 jours. Pour le traitement après 7 jours, prendre 5 mg deux fois par jour (un comprimé de 5 mg le matin et un comprimé de 5 mg le soir).

Après un minimum de 6 mois de traitement, votre médecin peut prescrire Bio-APIXABAN 2,5 mg deux fois par jour (un comprimé de 2,5 mg le matin et un comprimé de 2,5 mg le soir).

#### **Durée du traitement**

Il s'agit d'un traitement à long terme et vous devriez continuer à prendre Bio-APIXABAN jusqu'à ce que votre médecin dise le contraire.

#### **Surdosage:**

**Prévenez votre médecin immédiatement** si vous avez pris plus de Bio-APIXABAN que la dose prescrite.

Vous pouvez avoir un risque accru de saignement. Si des saignements surviennent, une chirurgie ou une transfusion sanguine peut être nécessaire.

Si vous pensez que vous avez pris trop de Bio-APIXABAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

**Dose manquée:**

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

Ne prenez pas une double dose pour compenser un comprimé oubliée de Bio-APIXABAN.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, Bio-APIXABAN peut causer des effets secondaires, mais pas tout le monde ne les ressent.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants après avoir pris ce médicament.

Comme d'autres médicaments similaires (anticoagulants), Bio-APIXABAN peut causer des saignements qui pourraient conduire à l'anémie (un nombre de globules sanguins faibles qui peut causer la fatigue ou la pâleur). Dans certains cas, cette hémorragie peut ne pas être évidente. La nausée (se sentir malade) est également un effet secondaire commun.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et recherchez une aide médicale immédiate
		Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	<b>Réaction allergique:</b> Éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	<b>Anémie:</b> Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et recherchez une aide médicale immédiate
		Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
	Du sang dans l'urine (qui colore l'urine rose ou rouge)		√	
	Ecchymoses et gonflements		√	
	Saignement: - dans vos yeux - de vos gencives, et du sang dans votre bouche lorsque vous toussiez - de votre rectum - saignements menstruels anormalement lourds ou longs		√	
Rare	Saignements après votre opération, y compris ecchymoses et gonflement, sang ou fuite de liquide de la plaie chirurgicale/incision		√	
	Saignement dans l'estomac, l'intestin ou du sang dans les selles		√	
	Saignements de votre nez		√	
	<b>Troubles hépatiques:</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	

## IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et recherchez une aide médicale immédiate		
		Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
<b>Pression artérielle faible:</b> vertiges, évanouissements, étourdissements Peut se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout	√			
Rate Saignement: – dans un muscle		√		

Vous devez savoir que les médicaments d'ordonnance comportent certains risques et que tous les risques possibles ne sont peut-être pas connus à ce stade.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Vous ne pourriez n'en ressentir aucun pas en faire l'expérience.

**Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de Bio-APIXABAN, contactez votre médecin ou votre pharmacien.**

### COMMENT LE CONSERVER

Conserver à température ambiante (15-30°C).

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

Ne pas utiliser Bio-APIXABAN après la date d'expiration qui est indiquée sur la boîte, la plaquette alvéolée, ou sur la bouteille après "EXP".

La date d'expiration se réfère au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans éliminés par les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment se débarrasser des médicaments qui ne vous sont plus nécessaires. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### Rapport des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Health Canada:

- En visitant la page web portant sur la déclaration des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffectcanada/adverse-reaction-reporting.html>) pour plus d'informations sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- Ou appeler sans frais au 1-866-234-2345.

*NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### PLUS D'INFORMATION

#### Si vous souhaitez en savoir plus sur Bio-APIXABAN:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est rédigée pour les professionnels de la santé et comprend ces "Renseignements pour le patient";
- Visitez sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou contactez le promoteur, Biomed Pharma :

Ce dépliant a été préparé par  
Biomed Pharma  
[info@biomed-pharma.ca](mailto:info@biomed-pharma.ca)  
+1-888-731-6703

Date de révision: 10 Juin 2022