

DIFFUSE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM,

Guide de prescription ELIQUIS[®] (apixaban)

Ce guide a pour objectif de sensibiliser au risque hémorragique au cours du traitement, et fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale. Ce guide reprend donc en détail toutes les informations nécessaires à la prise en charge des patients sous Eliquis[®] pour réduire le risque de saignements et notamment les recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale, l'adaptation de dose chez les patients à risque, la conduite à tenir en cas de surdosage ainsi que le recours aux tests de l'hémostase et leur interprétation.

Nous vous recommandons de le lire attentivement avant de prescrire ELIQUIS[®].

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

Carte de Surveillance du Patient

Une carte de surveillance est incluse dans chaque boîte d'ELIQUIS[®] conjointement à la notice.

Rappelez à votre patient qu'il doit la récupérer, la conserver en permanence sur lui et la présenter à tous les professionnels de santé (médecin, chirurgien, dentiste, pharmacien...) qu'il serait amené à voir et notamment avant toute intervention chirurgicale ou geste invasif, pour les informer du traitement anticoagulant en cours.

Expliquez-lui le but et les conséquences du traitement et avertissez-le aussi de l'importance de l'observance au traitement ainsi que des signes et symptômes de saignements qui doivent le conduire à consulter un médecin.

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

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

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

Date d'approbation : Juillet 2019 - V4



Bristol-Myers Squibb



Sommaire

1. Recommandations, risque hémorragique et description des populations potentiellement à haut risque de saignement	3
2. Posologie dans l'indication thérapeutique : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).	8
Dose recommandée	8
Diminution de dose	8
Patients présentant une insuffisance rénale	9
Patients devant subir une cardioversion	9
Patients porteurs de valves cardiaques artificielles ou devant subir une chirurgie pour fracture de hanche	9
3. Posologie dans l'indication thérapeutique : Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte	10
Dose recommandée	10
Patients présentant une insuffisance rénale	11
Patients présentant une EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire	11
4. Posologie dans l'indication thérapeutique : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	12
Dose recommandée	12
Patients présentant une insuffisance rénale	12
5. Contre-indications	13
6. Relais de traitement	14
Relais d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) par ELIQUIS®	14
Relais d'ELIQUIS® par un AVK	14
7. Interventions chirurgicales et procédures invasives	15
Interruption temporaire de traitement	15
Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction	16
Instructions relatives à l'utilisation d'ELIQUIS® chez les patients porteurs de cathéters intrathécaux ou périduraux à demeure	16
8. Prise en charge des surdosages et des hémorragies	17
9. Tests de la coagulation et interprétation	18
Temps de prothrombine (TP), INR (International Normalized Ratio) et temps de céphaline activée (TCA)	18
Test de l'activité anti-Facteur Xa	18
10. Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides	19
Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) / QR code	20

1. Recommandations, risque hémorragique et description des populations potentiellement à haut risque de saignement

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

La dose à administrer est fonction de l'indication thérapeutique.

**Avant initiation d'un traitement par ELIQUIS®,
la fonction hépatique doit être évaluée.**

Insuffisance hépatique

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

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

Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'ELIQUIS® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'ELIQUIS® peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du dextrose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique.

En cas d'**oubli d'une dose**, le patient doit prendre ELIQUIS® immédiatement et poursuivre son traitement avec 2 prises par jour, comme avant.

RISQUE HEMORRAGIQUE

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par Eliquis doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque

d'hémorragie est augmenté. Le traitement par Eliquis doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère.

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

Les hémorragies, contusion, épistaxis et hématome sont les effets indésirables les plus fréquemment observés.

L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique.

Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement.

POPULATIONS potentiellement à HAUT RISQUE de SAIGNEMENT :

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

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

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

Cela comprend :

- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
- Ulcère gastro-intestinal actif ou récent
- Présence d'une affection maligne à risque de saignement élevé
- Lésion cérébrale ou rachidienne récente
- Chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente
- Hémorragie intracrânienne récente
- Varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures

Situations dans lesquelles ELIQUIS® est **contre-indiqué**

Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

Anticoagulants

- Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire (ex. énoxaparine, daltéparine), dérivés de l'héparine (ex. fondaparinux)
- Anticoagulants oraux (ex. warfarine, rivaroxaban, dabigatran)

L'utilisation concomitante d'ELIQUIS® et de tout autre anticoagulant est **contre-indiquée**, sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement par anticoagulant ou lorsque de l'héparine non fractionnée est administrée aux doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

Antiagrégants plaquettaires, SSRI/SNRI et AINS

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI)
- Acide acétylsalicylique (AAS)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'utilisation concomitante d'ELIQUIS® et d'antiagrégants plaquettaires augmente le risque de saignement. A utiliser avec **prudence** si les patients sont traités simultanément avec des SSRI/SNRI ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'AAS.

L'administration **concomitante** d'ELIQUIS® et des **médicaments suivants, associés à des saignements sévères, n'est pas recommandée** :

- Agents thrombolytiques,
- Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa,
- Thiénopyridines (ex : clopidogrel),
- Dipyridamole,
- Dextran et sulfapyrazone.

Facteurs pouvant augmenter l'exposition à ELIQUIS® et sa concentration plasmatique

Insuffisance rénale (IR)	<p>Utilisation non recommandée si ClCr < 15 mL/min ou dialyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> Utiliser avec précaution si IR sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention de leur récurrence Pas d'ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. <p>Patients atteints de FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> Les patients en IR sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) doivent recevoir la dose faible d'ELIQUIS = 2,5 mg 2 fois/jour. Les patients avec une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$), associée à un âge ≥ 80 ans ou un poids ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'ELIQUIS = 2,5 mg 2 fois/jour.
Sujets âgés	<ul style="list-style-type: none"> Le risque hémorragique peut être augmenté avec un âge avancé Aucun ajustement posologique n'est requis. <p>Patients atteints de FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement posologique n'est requis sauf en combinaison avec d'autres critères de diminution de dose.
Faible poids : ≤ 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> Le risque hémorragique peut être augmenté avec un faible poids Aucun ajustement posologique n'est requis. <p>Patients atteints de FANV</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement posologique n'est requis sauf en combinaison avec d'autres critères de diminution de dose.
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> ELIQUIS® n'est pas recommandé chez les patients recevant simultanément un traitement systémique, par exemple, par des antimycosiques azolés (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir).

NB : Aucun ajustement posologique n'est requis lorsqu'Elquis® est co-administré avec, par exemple, le diltiazem, le naproxène, la clarithromycine, l'amiodarone, le vérapamil et la quinidine.

Facteurs pouvant diminuer l'exposition à ELIQUIS® et sa concentration plasmatique

Utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp





- L'utilisation **concomitante d'ELIQUIS® avec des inducteurs** puissants du CYP3A4 et de la P-gp (par exemple, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50 % de l'exposition à ELIQUIS® et il doit être utilisé avec **précaution**.

Traitement de la TVP ou de l'EP : *l'efficacité d'ELIQUIS® peut être compromise, il n'est pas recommandé et ne doit pas être utilisé dans cette indication.*

2. Posologie dans l'indication thérapeutique :

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

Dose recommandée

 MATIN	 SOIR
	
ELIQUIS® 5 mg	ELIQUIS® 5 mg

Le traitement doit être poursuivi à long-terme.

Diminution de dose

Chez les patients présentant **au moins deux des caractéristiques** suivantes pour l'âge, le poids et la valeur de la créatinine sérique.

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

Âge ≥ 80 ans



Poids corporel ≤ 60 kg



Créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L)



Au moins 2 caractéristiques



ELIQUIS® 2,5 mg deux fois par jour

Insuffisance rénale sévère **seule** (ClCr : 15-29 mL/min)



ELIQUIS® 2,5 mg deux fois par jour

Patients présentant une insuffisance rénale

Insuffisance rénale	
Dialyse	Non recommandé
Insuffisance rénale (ClCr < 15 mL/min)	Non recommandé
IR sévère (ClCr 15-29 mL/min)	Réduire la posologie à 2,5 mg 2x/j
IR légère (ClCr 51-80 mL/min) ou IR modérée (ClCr 30-50 mL/min)	5 mg 2x/j. Pas d'ajustement sauf si le patient remplit les critères de diminution de dose à 2,5 mg 2x/j (cf. ci-dessus).

Cardioversion

ELIQUIS® peut être initié ou poursuivi en cas de cardioversion chez les patients atteints de FANV. Les décisions sur l'initiation et la durée du traitement doivent prendre en compte les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients subissant une cardioversion.

La confirmation que le patient a pris ELIQUIS® tel que prescrit doit être obtenue avant la cardioversion.

Profil du patient	nécessité de réduction de dose ?	Schéma posologique
Non préalablement traité par les anticoagulants	Non	Au moins 5 doses d'ELIQUIS® 5 mg 2x/j avant la cardioversion
	Oui	Au moins 5 doses d'ELIQUIS® 2,5 mg 2x/j avant la cardioversion
Temps insuffisant avant la cardioversion pour administrer 5 doses d'ELIQUIS®	Non	Une dose de charge de 10 mg administrée au moins 2 heures avant la cardioversion, suivie de 5 mg 2x/j
	Oui	Une dose de charge de 5 mg administrée au moins 2 heures avant la cardioversion, suivie de 2,5 mg 2x/j

Patients porteurs de valves cardiaques artificielles ou devant subir une chirurgie pour fracture de hanche

La sécurité et l'efficacité d'ELIQUIS® n'ont pas été étudiées dans ces populations particulières. Par conséquent, l'utilisation d'ELIQUIS® n'est pas recommandée chez ces patients-là.

3. Posologie dans l'indication thérapeutique :

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

Dose recommandée









Traitement de la TVP aiguë et de l'EP, la posologie est de 10 mg 2 fois/jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg 2 fois/jour.

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

A l'issue de 6 mois de traitement par anticoagulant, lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée :

Prévention de la récurrence de TVP et d'EP, la posologie est de 2,5 mg 2 fois/jour.

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie.

POSOLOGIE	 MATIN	 SOIR	DOSE MAX/JOUR
Traitement de la TVP aiguë ou de l'EP (au moins 3 mois)			
Jours 1-7 : 10 mg 2 fois/jour →	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg ELIQUIS® 5 mg	20 mg
À partir du jour 8 : 5 mg 2 fois/jour →	 ELIQUIS® 5 mg	 ELIQUIS® 5 mg	10 mg
Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement anticoagulant			
2,5 mg 2 fois/jour →	 ELIQUIS® 2,5 mg	 ELIQUIS® 2,5 mg	5 mg

Patients présentant une insuffisance rénale

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

Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

ELIQUIS® n'est pas recommandé en tant qu'alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une EP et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.





Patients atteints de cancer évolutif

L'efficacité et la sécurité d'ELIQUIS® dans le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un cancer évolutif.

4. Posologie dans l'indication thérapeutique :

Prévention des événements thromboemboliques veineux (EDEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou

Dose recommandée 2,5mg deux fois par jour.

DOSE	 MATIN	 SOIR	DOSE MAX/JOUR
2,5 mg 2 fois/jour → 1 ^{ère} dose entre 12-24h après l'intervention chirurgicale	 ELIQUIS® 2,5 mg	 ELIQUIS® 2,5 mg	5 mg

Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des EDEV et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce.

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

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

Patients présentant une insuffisance rénale

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

5. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients du RCP.
- **Saignement évolutif cliniquement significatif.**
- **Atteinte hépatique associée à une coagulopathie** et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf. rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP).
- **Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure.** Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- **Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants**, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (cf. rubrique Posologie et Mode d'administration du RCP) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central (cf. rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions du RCP).

6. Relais de traitement

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

Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

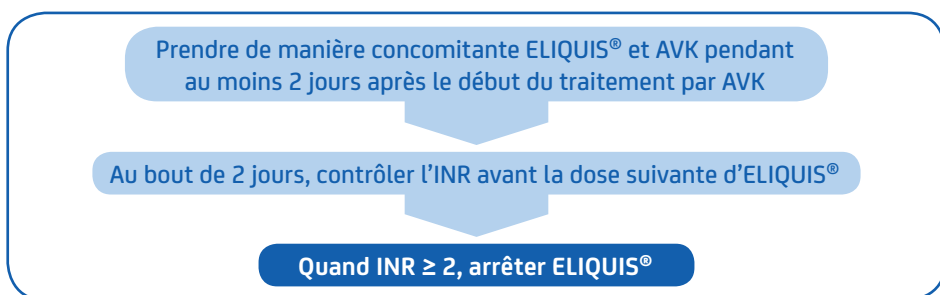
Relais d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) par ELIQUIS®

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



Relais d'ELIQUIS® par un AVK

Lors du relais d'ELIQUIS® par un AVK, le traitement par ELIQUIS® doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'ELIQUIS® et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'ELIQUIS®. Poursuivre la co-administration d'ELIQUIS® et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 .



7. Interventions chirurgicales et procédures invasives

ELIQUIS® doit être **interrompu au moins 48 heures avant** une chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un **risque hémorragique modéré à sévère** (interventions pour lesquelles la probabilité d'un saignement cliniquement significatif ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque de saignement serait inacceptable). Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles la probabilité d'une hémorragie cliniquement significative ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque hémorragique serait inacceptable.

ELIQUIS® doit être **interrompu au moins 24 heures avant** une chirurgie ou une procédure invasive programmée comportant un **risque hémorragique faible** (interventions pour lesquelles un saignement, s'il survient, sera minime, non critique en terme de localisation et/ou facilement contrôlé). Ces procédures comprennent les interventions pour lesquelles toute hémorragie susceptible de survenir doit être minime, de localisation non critique ou facilement contrôlée.

Si l'intervention chirurgicale ou la procédure invasive **ne peut pas être retardée, des précautions doivent être prises en tenant compte de l'augmentation du risque hémorragique**. Ce risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale, **le traitement par ELIQUIS® doit être repris dès que possible**, si la situation clinique le permet et si une hémostase adéquate a été établie. Bien que le traitement par ELIQUIS® ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti-Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition à ELIQUIS® peut aider à la prise de décisions cliniques, par exemple surdosage ou intervention chirurgicale d'urgence (cf. la rubrique 9).

Interruption temporaire de traitement

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

Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction

La réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un **risque d'apparition d'un hématome** péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Les **cathéters** périduraux ou intrathécaux post- opératoires à demeure doivent être **retirés au minimum 5 heures avant la 1^{ère} administration d'ELIQUIS®**. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels par rapport au risque encouru par les patients sous anticoagulants ou devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

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

Pas d'expérience clinique d'ELIQUIS® avec des cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et d'après des données pharmacocinétiques, un intervalle de 20 - 30 h ($\approx 2 \times$ la demi-vie) entre la dernière dose d'ELIQUIS® et le retrait du cathéter doit être respecté, et au moins une dose doit être supprimée avant le retrait du cathéter. La dose suivante d'ELIQUIS® pourrait être donnée au moins 5 heures après le retrait du cathéter. L'expérience clinique avec une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est donc recommandée lors de ce type d'anesthésie avec ELIQUIS®.

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

8. Prise en charge des surdosages et des hémorragies

Il n'existe pas d'antidote d'ELIQUIS®. Un surdosage d'ELIQUIS® peut entraîner une augmentation du risque de saignement. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé, doit être envisagée.

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

Chez des sujets sains, l'administration de charbon activé 2 et 6 heures après ingestion d'une dose de 20 mg d'ELIQUIS® a réduit l'ASC moyenne respectivement de 50 % et de 27 %, et n'a eu aucun impact sur la C_{max}. La demi-vie moyenne a diminué de 13,4 heures lorsqu'ELIQUIS® était administré seul, à respectivement 5,3 heures et 4,9 heures lorsque du charbon activé a été administré 2 et 6 heures après ELIQUIS®. Par conséquent, l'administration de charbon activé peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou d'une administration accidentelle d'ELIQUIS®.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement engageant le pronostic vital, l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques d'ELIQUIS®, tels que démontrés par les modifications du test de génération de thrombine, était évidente à la fin de la perfusion et a atteint les valeurs de base 4 heures après le début d'une perfusion de 30 minutes d'un CCP contenant 4 facteurs chez des sujets sains. Cependant, il n'y a aucune expérience clinique de l'utilisation d'un CCP contenant 4 facteurs pour contrôler des saignements chez les personnes ayant reçu ELIQUIS®. Actuellement, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de la résorption du saignement.

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

L'hémodialyse diminue de 14 % l'ASC chez les sujets atteints d'une maladie rénale au stade terminal lors de l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'ELIQUIS®. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'ELIQUIS®.

9. Tests de la coagulation et interprétation

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

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

Les paramètres de la coagulation [ex : temps de prothrombine (TP), INR et temps de céphaline activée (TCA)] sont modifiés comme le laisse prévoir le mécanisme d'action d'apixaban. Aux doses thérapeutiques, ces modifications sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ces tests ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques d'ELIQUIS®. Dans le test de génération de thrombine, ELIQUIS® réduit l'endogenous thrombin potential qui mesure la production de thrombine dans le plasma humain.

Test de l'activité anti-Facteur Xa

ELIQUIS® a également démontré une activité anti FXa évidente par la réduction de l'activité enzymatique du Facteur Xa dans de multiples kits anti FXa commercialisés, cependant les résultats diffèrent selon les kits.

Les données des études cliniques ne sont disponibles que pour le dosage par la méthode chromogénique Rotachrom® Heparin.

L'activité anti FXa montre une relation étroite linéaire et directe avec les concentrations plasmatiques d'ELIQUIS®, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentrations plasmatiques d'ELIQUIS®. La relation entre les concentrations plasmatiques d'ELIQUIS® et l'activité anti FXa est approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'ELIQUIS®.

Le tableau suivant présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti Facteur Xa attendues pour chaque indication :

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

Concentration d'Eliquis à l'état d'équilibre et activité anti-Facteur Xa attendue sous traitement

	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	Act. anti-Xa max (UI/mL)	Act. anti-Xa min (UI/mL)
Médiane [5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentiles]				
Prévention des ETEV : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou				
2,5 mg 2x/j	77 [41 - 146]	51 [23 - 109]	1,3 [0,67 - 2,4]	0,84 [0,37 - 1,8]
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV				
2,5 mg 2x/j*	123 [69 - 221]	79 [34 - 162]	1,8 [1,0 - 3,3]	1,2 [0,51 - 2,4]
5 mg 2x/j	171 [91 - 321]	103 [41 - 230]	2,6 [1,4 - 4,8]	1,5 [0,61 - 3,4]
Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP				
2,5 mg 2x/j	67 [30 - 153]	32 [11 - 90]	1,0 [0,46 - 2,5]	0,49 [0,17 - 1,4]
5 mg 2x/j	132 [59 - 302]	63 [22 - 177]	2,1 [0,91 - 5,2]	1,0 [0,33 - 2,9]
10 mg 2x/j	251 [111 - 572]	120 [41 - 335]	4,2 [1,8 - 10,8]	1,9 [0,64 - 5,8]

* Population recevant une dose ajustée selon 2 des 3 critères du tableau de réduction de dose en page 5 dans l'indication FANV

10. Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

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

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

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



Pour plus d'information sur l'utilisation d'ELIQUIS®, vous pouvez consulter :

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

Bristol-Myers Squibb SARL et Pfizer SAS utilisent des fichiers informatiques, susceptibles de comporter des informations personnelles nécessaires à l'envoi de ce document ou à votre participation à l'événement. Ces informations seront partagées avec les prestataires intervenant dans l'organisation de l'événement, ainsi qu'avec nos prestataires de services informatiques éventuellement situés en dehors de l'Union Européenne. Tout transfert vers des pays n'accordant pas un niveau suffisant de protection des données à caractère personnel sera effectué conformément à la réglementation applicable et des mesures de protection adéquates seront mises en place. En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi «Informatique et Libertés» du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à vos données personnelles ainsi que le droit de vous les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, et de demander à ce que vos données soient rectifiées, complétées ou effacées. Vous disposez également du droit de vous opposer ou de limiter le traitement de vos données personnelles. Ces droits s'exercent par écrit auprès des Délégués à la Protection des Données de ces deux sociétés aux adresses suivantes : EUDPO@BMS.com et privacy.officer@pfizer.com.

En application de la Charte de l'information promotionnelle par démarchage ou prospection visant à la promotion, tout commentaire relatif aux pratiques de promotion peut être adressé aux Pharmaciens Responsables Bristol-Myers Squibb et Pfizer ».