

L'ÈRE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

M. Einhorn

En février une table ronde au sujet des nouveaux anticoagulants oraux a eu lieu à Bruxelles, qui a vu des experts belges de différentes spécialités échanger leur point de vue avec le Pr Giancarlo Agnelli.

Divers aspects de la prescription et de l'utilisation en pratique quotidienne des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs - également appelés anticoagulants oraux directs ou DOACs) ont été évoqués lors de ce débat particulièrement fécond. Les avantages de ces molécules par rapport aux anticoagulants classiques, l'efficacité et la sécurité qu'ils offrent ont fait l'objet de discussions, de même que l'intérêt ou les limitations éventuelles de leur utilisation dans un certain nombre de situations particulières. Le professeur Agnelli, fort de son expertise incontestable en la matière, a tenté de répondre aux interrogations et de réagir aux réflexions des uns et des autres.

LE PROBLÈME DES « PATIENTS FRAGILES »

« Comment convaincre nos confrères, particulièrement en ce qui concerne la prescription des NOACs à des patients âgés ? », demande le Pr Serge Motte.

« *Cela peut paraître surprenant, mais dans toutes les études dont nous disposons, les patients qui profitent le plus des NOACs sont précisément les personnes âgées¹⁻²* », répond le Pr Agnelli. « *Il y aura des études spécifiques avec des patients plus âgés, mais pour moi il n'y a absolument aucune raison de les exclure des bénéfices qu'apportent les NOACs. Et si vous hésitez, commencez les NOACs avec des patients « jeunes », faites-vous votre propre expérience et vous arriverez ensuite à en prescrire à de patients âgés !* »

Qu'en est-il par ailleurs de ces autres patients fragiles, ceux qui ont une fonction rénale altérée, finalement pas très nombreux dans les grandes études cliniques d'enregistrement?

Pour le Pr Agnelli, les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée bénéficient aussi de la prescription des NOACs^{1,3,4}. L'apixaban semble

être une molécule de choix pour des patients fragiles, notamment ceux qui ont une fonction rénale altérée^{1,3}. Pour lui, on choisira chez ceux-ci une molécule à deux prises par jour, « *peut-être moins pratiques pour le patient, mais évitant davantage un pic dans la journée, ce qui est le facteur déterminant pour les saignements* ». De plus, si la compliance semble plus facile avec une seule dose, sauter la seule dose quotidienne peut avoir potentiellement des conséquences cliniques plus graves qu'oublier une des deux doses dans la journée⁵.

Le Pr Jean-Claude Wautrecht fait remarquer qu'outre la question de l'âge, les praticiens soulèvent régulièrement l'objection de la différence entre les patients inclus dans des études cliniques et les « vrais » patients, ceux que l'on voit dans la pratique quotidienne. « *Ces patients âgés souffrent souvent de comorbidités variées et sont de ce fait fréquemment polymédiqués.* »

A ce sujet, le Pr Agnelli pense qu'il ne faut pas exagérer les différences entre les patients inclus dans les études cliniques et ceux que l'on voit lors de ses consultations au cabinet ou à l'hôpital. Le Dr Cauchie confirme que le problème des interactions médicamenteuses est souvent difficile à gérer et qu'en Belgique, on a la chance de disposer par ailleurs de pharmaciens cliniciens qui peuvent aider le médecin à le résoudre.

« *Là encore il y a un net avantage pour les NOACs par rapport à la warfarine, car ces interactions sont moins nombreuses⁶⁻⁹*, précise Agnelli. »

Pour éviter les doses élevées en début de traitement, le Dr Muriel Sprynger se demande si on ne pourrait pas commencer par une héparine de faible poids moléculaire et puis passer à un NOAC, chez des patients âgés et fragiles.

« *Je ne vois pas pourquoi ce type de patients devraient être privés, même pendant un nombre limité de jours, du bénéfice d'un NOAC : une analyse de l'étude AMPLIFY à 7 jours¹⁰ montre que 2x10mg/jour d'apixaban offre la même efficacité que le traitement standard Héparine-AVK, sans augmenter les saignements, que du contraire* », répond Giancarlo Agnelli. « *Les études avec les NOACs ont choisi différentes approches : héparine suivie de NOAC ou NOAC*

en monothérapie d'emblée ; elles se sont toutes montrées efficaces¹¹⁻¹⁶. Personnellement je préfère la simplicité de commencer immédiatement par une monothérapie NOAC ».

L'ANTICOAGULATION DANS LES SITUATIONS D'URGENCE

Le Pr Pierre Mols, en tant qu'urgentiste, considère qu'il serait important de disposer rapidement d'un antidote des molécules concernées en cas de nécessité. Il souligne le fait que les patients que l'on voit en urgence sont souvent des patients âgés prenant bien d'autres médicaments et ayant notamment une *clearance* de la créatinine réduite. S'ils ont par exemple une infection pulmonaire, cette *clearance* va encore diminuer et il y aura un déséquilibre important qui posera problème pour tous les médicaments qui leur sont prescrits. En médecine aiguë, cette question est importante.

Le Pr Agnelli acquiesce totalement sur ce point. Soulignant qu'il s'occupe lui-même également d'urgences, il pense qu'il faudrait élaborer une politique bien définie pour ces cas, sous forme de *protocoles d'interventions : que faire si...* Il revient lui-même sur l'importance de l'antidote, car s'il y a moins d'hémorragies sous NOACs¹⁷ et pour certains un taux de mortalité réduit¹⁸⁻¹⁹ par rapport à la warfarine, le patient peut néanmoins présenter un saignement qui pose problème. Il faut donc être préparé à cette éventualité. « Dans le registre de mon hôpital, 32 patients se sont présentés avec un saignement majeur, pour 2 d'entre eux seulement j'aurais souhaité un antidote ; pour les autres, les moyens classiques comme les concentrés plasmatiques ou les facteurs recombinant étaient suffisants et nous avons comptabilisé moins de décès sous NOACs. »

Pierre Mols insiste également sur le fait qu'une TVP ou une EP, tout comme un mélaena, ne sont jamais que les « symptômes » d'un problème sous-jacent: même si ces nouvelles thérapeutiques semblent apporter beaucoup de facilité d'utilisation il ne faut jamais oublier ou négliger de maintenir un raisonnement clinique rigoureux pour en rechercher la cause, ce en quoi le Pr Agnelli est entièrement d'accord. Il estime que l'on peut renvoyer les patients chez eux pour y poursuivre leur traitement après une hospitalisation relativement courte à condition notamment de procéder à une stratification du risque correcte. Dans cet ordre d'idée, si tout le monde s'accorde pour reconnaître l'intérêt des séjours courts lorsque c'est possible - Et tout cela sera évidemment plus simple si le patient est sous NOAC - il semble que pour les populations socialement plus défavorisées, cela vaut sans doute la peine de maintenir une hospitalisation de 24 voire 48h, afin justement de compléter l'examen clinique et de demander l'avis gastro ou gynéco éventuellement nécessaire, sachant qu'une fois l'urgence réglée, le plus souvent le patient ne reviendra pas consulter...

Le Pr Wautrecht ajoute que l'on devrait peut-être réorganiser les soins et prévoir d'office de renvoyer le patient chez un

spécialiste pour une évaluation/investigation complète un mois après l'intervention en urgence.

QUID DU MONITORING SOUS NOAC ?

Le Pr Agnelli est formel : « il faut vraiment faire la distinction entre monitoring et mesure ponctuelle. » Si pour les NOACs le monitoring n'est pas nécessaire, et c'est un des avantages qu'ils présentent, il y a bien sûr des situations où on a besoin d'une évaluation claire de l'activité anticoagulante, notamment les hémorragies importantes et les interventions chirurgicales urgentes.

Le Dr Cauchie précise que les mesures ne sont pas si difficiles à faire et qu'à Charleroi par exemple, les hôpitaux se sont organisés pour que 1 service d'urgence soit équipé pour les faire et réalise les évaluations pour 3 hôpitaux différents.

LA PRESCRIPTION DES NOACS CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX

Les accidents thromboemboliques surviennent plus fréquemment chez les patients cancéreux ; on évalue que dans 5 à 20% environ des cas de TVP ou d'embolie pulmonaire il y a effectivement un cancer.

Jean-Claude Wautrecht rappelle que lorsqu'un patient cancéreux arrive à l'hôpital avec un accident thromboembolique, on lui administre, conformément aux *guidelines*, une héparine de faible poids moléculaire. Il demande au Pr Agnelli quelle est sa position en la matière.

Pour G. Agnelli, cela dépend du type de cas : « Si je dois prendre en charge un patient âgé souffrant d'un cancer du pancréas et qui a une espérance de vie de 3 à 4 mois, je lui donnerais effectivement une LMWH. Si je dois soigner une patiente de 45 ans, atteinte de cancer du sein et soucieuse de continuer à mener une vie normale et active, je n'aurais aucun problème à utiliser l'apixaban ou un autre NOAC. Je me baserais donc sur mon jugement clinique et me déciderais en fonction de la situation du patient, car, si ces molécules n'ont pas encore été testées chez les patients cancéreux⁶⁻⁹, il n'y a aucune recommandation interdisant d'utiliser les NOACs chez ces patients, même si la prudence est de mise en cas de cancer évolutif. »

Dans les études d'enregistrement des NOACs en TVP/PE il n'y avait guère plus de 3 à 8% de patients cancéreux et ces patients n'avaient pas de cancers à des stades avancés continue Mr Agnelli. « Or, nous savons que 20% des patients que nous traitons sont cancéreux », reconnaît-il. C'est pour pallier au manque de preuves à ce sujet qu'il annonce la mise sur pied d'une vaste étude avec apixaban dans sept pays dont le nôtre. Malgré la carence actuelle de données extensives concernant les patients cancéreux sous NOACs, une sub-analyse de toutes les études de référence montre des résultats encourageant dans ce domaine, avec un bénéfice des NOACs chez ces patients²⁰.

« Et en cas de nécessité de biopsie chez ces patients - ajoute Mr Agnelli -, ce qui n'est pas rare, l'utilisation d'un NOAC représente un réel avantage car on peut l'arrêter 12 heures avant cet acte technique, effectuer l'examen et redémarrer le traitement immédiatement. Sous warfarine, au contraire, le processus est bien plus compliqué. »

MIEUX ADAPTER LES DOSES À LA SITUATION DU PATIENT ?

Au vu des résultats, le Pr Kristin Jochmans se demande si, rétrospectivement, il n'aurait pas été plus intéressant d'avoir choisi une dose initiale encore plus élevée ? Cela n'aurait-il pas permis d'obtenir, durant les premières semaines de traitement, un effet encore plus prononcé sur les récidives ?

Selon le Pr Agnelli, cette option pourrait en effet théoriquement se concevoir. C'est bien parce qu'on a conscience de l'augmentation des risques pendant les premiers jours/semaines que les études qui ont choisi de démarrer d'emblée en monothérapie NOAC ont choisi d'augmenter la dose pendant les 7 premiers jours pour l'apixaban et les 3 premières semaines pour le rivaroxaban ajoute-t-il. Et une analyse récemment publiée pour l'étude AMPLIFY montre qu'on n'a pas observé plus de récidives à 7 ou 21 jours avec l'apixaban et que la différence en termes de diminution des saignements se marque dès le 5^{ème} jour¹⁰.

Il évoque aussi qu'avec la warfarine, selon son expérience, les essais de diminution de doses ont constamment échoué.

En ce qui concerne l'adaptation éventuelle des doses, Gianfranco Agnelli insiste sur la différence importante entre l'anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire et celle après un accident thromboembolique. En cas de FA, on peut adapter la dose d'apixaban en fonction de la situation des patients, alors qu'aucune étude ne permet de dire que l'on peut faire cela après un accident thromboembolique.

« Il ne faut pas oublier que dans la FA on fait de la prévention, tandis qu'après un accident thromboembolique il s'agit d'un traitement. La dose de 2.5mg 2x/jour d'apixaban doit donc être réservée à la prévention secondaire, après 6 mois de traitement effectif »

LE CAS PARTICULIER DES PATIENTS JEUNES

Que faut-il faire lorsque l'on est confronté à des patients très jeunes, par exemple d'un âge entre 15 et 18 ans ?, demande un intervenant

« Dans ce cas je n'utiliserais pas un NOAC, car toutes les études ont exclu les patients de moins de 18 ans. Je le ferais certes un peu à contrecœur mais je déciderais de suivre les règles », répond le Pr Agnelli.

LE SYNDROME ANTI-PHOSPHOLIPIDE

Un cas particulier est celui du syndrome anti-phospholipide, évoqué par Muriel Sprynger. Le Pr Agnelli explique que le screening pour la thrombophilie n'a pas été fait dans toutes ces études, mais qu'on peut en évaluer la prévalence à quelque 5 à 7% : « Là encore j'utiliserais la warfarine, en attendant des données, aujourd'hui insuffisantes, au sujet des résultats dans le syndrome anti-phospholipide. Et ce même s'il s'avérait peut-être que les NOACs sont plus efficaces dans ce cas. »

LA SÉCURITÉ, UN ATOUT MAJEUR DES NOACS

La sécurité est un atout majeur en ce qui concerne les nouveaux anticoagulants oraux en comparaison des traitements classiques.

Serge Motte, qui reconnaît que les données concernant la sécurité sont convaincantes, se demande si on peut vraiment penser que le taux de saignement provoqués par 2.5 mg/jour d'apixaban est semblable à celui qu'on observerait sous placebo, comme illustré dans l'étude AMPLIFY EXTENSION²¹.

« Même si je ne puis garantir de façon absolue qu'il n'y a pas davantage de saignements sous apixaban que sous placebo, je suis absolument certain que s'il y en a plus, cette augmentation est tout à fait mineure », répond G. Agnelli. « Et cette petite différence éventuelle pour le risque de saignement ne pèse pas bien lourd par rapport au bénéfice de ce traitement en termes de prévention en comparaison du placebo, et donc de l'absence de traitement. »

UN NOAC OUI, MAIS LEQUEL CHOISIR ?

Un participant pose la question de la préférence pour l'un des NOACs en cas thrombose veineuse profonde.

Pour G. Agnelli, en cas de TVP proximale, le choix est à faire entre le rivaroxaban et l'apixaban. Il estime pour sa part que les données et les résultats de l'étude AMPLIFY¹¹ (avec l'apixaban vs. la warfarine) sont plus convaincants que celles de l'étude EINSTEIN¹⁴ (avec le rivaroxaban vs. la warfarine). « Selon moi, même s'il n'existe pas d'étude de comparaison directe entre les NOACs, je pense que l'efficacité des molécules est assez superposable, mais que l'apixaban est supérieur en termes de saignement. Si je dois choisir entre les deux, je choisis donc l'apixaban », conclut Agnelli.

LES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE REMBOURSEMENT

Giancarlo Agnelli explique qu'en Italie, il faut présenter un « plan thérapeutique », qui ouvre la possibilité aux spécialistes de prescrire les NOACs pour un an, à renouveler si nécessaire. Il fait par ailleurs remarquer qu'on ne sait pas vraiment à l'heure actuelle quelle est la durée totale optimale de traitement après un événement thromboembolique.

En ce qui concerne la proportion de patients traités par AVK et NOACs respectivement, le Pr Agnelli explique que dans sa région, l'Ombrie, qui compte environ un million d'habitants, il y a à peu près 14 500 patients sous AVK et 10 000 sous NOAC. Par contre, pour ce qui est des nouvelles prescriptions on relève 85% de NOACs et 15% de warfarine...

LES NOACS, L'UNE DES AVANCÉES MAJEURES DE CES DERNIÈRES DÉCENNIES

Pour clôturer, le Pr Agnelli demande aux experts qui l'entourent quelles ont été selon eux les avancées les plus importantes dans le domaine de la médecine cardio-vasculaire depuis 30 ans ? La réponse unanime est la PCI (angioplastie), mais l'on hésite pour ce qui suit : les LMWH, les statines, les avancées en échographie notamment, l'arrivée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ...

L'introduction des NOACs constitue-t-elle un tournant aussi important que celle des LMWH ?

L'expérience des uns et des autres n'est sans doute pas suffisante pour se prononcer de façon définitive en la matière, comme le fait remarquer Serge Motte, mais ce sera le cas si les données d'efficacité et de sécurité se confirment. L'utilisation des NOACs devra dans ce cas être considérée comme un progrès majeur, et, comme le recadre le prof Agnelli, « dans une large population, nous avons ce qu'il faut pour envisager un changement, même s'il ne faut pas s'évertuer à faire disparaître la warfarine. »

THE ERA OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS

On February 16th, a round table was held in Brussels dealing with new oral anticoagulants. On this occasion, Belgian experts exchanged views with Professor Giancarlo Agnelli.

LES PARTICIPANTS À LA TABLE RONDE

Dr Philippe Cauchie, hématologie et oncologie médicale, CHU Charleroi

Pr Kristin Jochmans, biologie clinique, hématologie, UZ Brussel (VUB)

Pr Pierre Mols, médecine interne, urgences, CHU Saint-Pierre (ULB)

Pr Serge Motte, médecine vasculaire, Hôpital universitaire Erasme (ULB)

Dr Muriel Sprynger, cardiologie - médecine vasculaire (ULg)

Pr Jean-Claude Wautrecht, médecine vasculaire, Hôpital universitaire Erasme (ULB)

RÉFÉRENCES

1. Halvorsen S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864-72.
2. Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-46.
3. Hohnloser SH, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821-30.
4. Fox KA, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32(19):2387-94.
5. Vrijens B, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015;17(4):514-23.
6. Eliquis: EPAR – Product Information, EU. Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG. 15/04/2016. Available from: www.ema.europa.eu
7. Xarelto : EPAR – Product Information, EU. Bayer Pharma AG. 17/07/2015. Available from: www.ema.europa.eu
8. Pradaxa : EPAR – Product Information, EU. Boehringer Ingelheim International GmbH. 29/02/2016. Available from: www.ema.europa.eu
9. Lixiana : EPAR - Product Information, EU. Daiichi Sankyo Europe GmbH. 18/11/2015. Available from: www.ema.europa.eu.
10. Raskob GE, et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;115(4):809-16.
11. Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
12. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
13. Schulman S, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
14. Büller HR et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
15. Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
16. Büller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
17. Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014;111(4):575-82.
18. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
19. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
20. van der Hulle T, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014;12(7):1116-20.
21. Agnelli G, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):669-708.

AFFILIATION

Dr. Maurice Einhorn, Médecin journaliste

BMS/Pfizer organised and funded this meeting, including the writing of this article, but had no influence on the content 432BE16PR07532/160350FR

REMBOURSÉ
DEPUIS LE
1^{ER} NOVEMBRE 2015

ELIQUIS®	5 mg x 56	81,11 €
ELIQUIS®	5 mg x 168	225,38 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 60	86,26 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 168	225,38 €

Pour le traitement de la TVP et de l'EP,
et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte¹

EFFICACITÉ
COMPARABLE
à énoxaparine /
warfarine²

SUPÉRIORITÉ
démontrée sur
le critère des
SAIGNEMENTS
MAJEURS
vs. énoxaparine /
warfarine²

www.eliquis.be

ELIQUIS® LE CHAÎNON MANQUANT

Choisissez ELIQUIS® pour le traitement des ETEV:

- ELIQUIS® a démontré une efficacité comparable à énoxaparine/warfarine, avec significativement moins de saignements majeurs (RRR de 69%; $p < 0.001$)²

Choisissez ELIQUIS® pour la prévention des récurrences d'EVEV:

- Le seul NOAC avec une dose réduite pour le traitement prolongé des ETEV, avec une efficacité supérieure et une incidence comparable des saignements majeurs vs. placebo^{1,3}

TVP = thrombose veineuse profonde EP = embolie pulmonaire ETEV = évènement thromboembolique veineux RRR = réduction du risque relatif

Veillez consulter le Résumé des Caractéristiques Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

Références: 1. ELIQUIS® (apixaban), Résumé des Caractéristiques du Produit. 2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799–808. 3. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699–708.
Date de préparation: juin 2016 Code matériel: 160598FR/432BE16PR07533



Bristol-Myers Squibb



Pfizer

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés, Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg ou 2,5 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose ; chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,43 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé) • 5 mg : comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face • 2,5 mg : comprimés ronds, jaunes, gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face **4. DONNÉES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : • Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) : La posologie recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg Diminution de dose : La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. • Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tETEVE) : La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans ci-après : Traitement de la TVP ou de l'EP : Schéma d'administration 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne : 20 mg) suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 10 mg) • Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP : Schéma d'administration 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie Oubli d'une dose : en cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes 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 anti-vitamine K (AVK) par Eliquis : Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2. 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. La co-administration d'Eliquis et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent : • pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETEVE), apixaban devra être utilisé avec précaution • pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV - les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour - Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. En l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients Insuffisance hépatique : Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/ aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée Poids corporel : • tETEVE aucun ajustement posologique n'est nécessaire • FANV aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2) Sexe : aucun ajustement posologique n'est nécessaire Sujets âgés : • tETEVE aucun ajustement posologique n'est nécessaire • FANV aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2) Cardioversion (FANV) : Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible Mode d'administration : Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'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. Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures. **4.3 Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Saignement évolutif cliniquement significatif • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif 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 intracrâniennes ou intracrânielles majeures • Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 4 études cliniques de Phase III incluant plus de 15 000 patients : plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETEVE (tETEVE), pour une exposition moyenne totale de 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir ci-dessous pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication). Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6% dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence de saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tETEVE, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs énoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo Liste des effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV et les tETEVE respectivement Affections du système immunitaire : • Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie – NVAf, Peu fréquent • Prurit – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent* (*Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV)) Affections du système nerveux : • Hémorragie cérébrale – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Rare Affections oculaires : • Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) – NVAf, Fréquent – tETEVE, Peu fréquent Affections vasculaires : • Hémorragie, hématome – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie intra-abdominale – NVAf, Peu fréquent Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : • Épistaxis – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémoptysie – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent • Hémorragie du tractus respiratoire – NVAf, Rare – tETEVE, Rare Affections gastro-intestinales : • Hémorragie gastro-intestinale – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale – NVAf, Peu fréquent • Hématochézie – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent • Hémorragie rectale, hémorragie gingivale – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie rétro-péritonéale – NVAf, Rare Affections de la peau et du tissu sous-cutané : • Eruption cutanée – NVAf, Peu fréquent Affections du rein et des voies urinaires : • Hématurie – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent Affections des organes de reproduction et du sein : • Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent Troubles généraux et anomalies au site d'administration : • Hémorragie au site d'administration – NVAf, Peu fréquent Investigations : • Sang occulte positif – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : • Contusion – NVAf, Fréquent – tETEVE, Fréquent • Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision – NVAf, Peu fréquent – tETEVE, Peu fréquent. 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. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH ; Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL :** Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/11/691/006-12, EU/1/11/691/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. Date du dernier renouvellement: 14 Janvier 2016. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 Mars 2016. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.eur.europa.eu>