



# Axaban-Denk [apixaban]

Version 3.0 / mai 2022

Ce document didactique a pour but de limiter encore davantage le risque de saignement et d'éclairer les professionnels de santé sur la gestion de ce risque.

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 et les patients doivent rapporter tout événement indésirable suspect par l'intermédiaire de leur système de déclaration national.

# GUIDE

## pour le prescripteur

## Sommaire

- 3 Carte de Surveillance du Patient
- 3 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
  - 3 *Recommandations posologiques*
  - 3 *Diminution de dose*
  - 3 *Oubli d'une dose*
  - 4 *Patients présentant une insuffisance rénale (IR)*
  - 4 *Patients présentant une insuffisance hépatique*
  - 4 *Patients devant subir une ablation par cathéter*
  - 4 *Patients bénéficiant d'une cardioversion*
- 5 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
  - 5 *Recommandations posologiques*
  - 5 *Oubli d'une dose*
  - 5 *Patients présentant une insuffisance rénale*
  - 5 *Patients présentant une insuffisance hépatique*
  - 6 *Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire*
  - 6 *Patients atteints de cancer actif*
- 6 Indication thérapeutique: Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
  - 6 *Recommandations posologiques*
  - 6 *Oubli d'une dose*
  - 6 *Patients présentant une insuffisance rénale*
  - 6 *Patients présentant une insuffisance hépatique*
- 7 Relais de traitement
  - 7 *Relais d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) par Axaban-Denk*
  - 7 *Relais d'Axaban-Denk par un AVK*
- 7 Populations potentiellement à haut risque de saignement
- 8 Interventions chirurgicales et gestes invasifs
- 9 Interruption temporaire de traitement
- 9 Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction
- 9 Prise en charge des surdosages et des hémorragies
- 10 Tests de la coagulation et interprétation
- 11 Références

## Carte de Surveillance du Patient

Une Carte de Surveillance du Patient doit être remise à chaque patient recevant une ordonnance d'Axaban-Denk 2,5 mg ou 5 mg, et l'importance et les conséquences du traitement anticoagulant doivent lui être expliquées. La carte est incluse dans les emballages Axaban-Denk 2,5 mg et 5 mg.

Le prescripteur doit notamment parler au patient de l'importance de l'adhésion au traitement, des signes ou symptômes des saignements et des cas où il convient de consulter un professionnel de santé.

Cette carte de Surveillance du Patient fournit des informations aux médecins, dentistes et pharmaciens sur le traitement anticoagulant et contient les coordonnées de personnes qu'il est important de contacter en cas d'urgence.

Il convient d'avertir les patients d'avoir cette carte sur eux en permanence et de la montrer à chaque professionnel de santé, y compris les pharmaciens. Il doit également leur être rappelé la nécessité de signaler aux professionnels de santé avant toute intervention chirurgicale ou procédure invasive qu'ils prennent Axaban-Denk.

## 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<sup>1,2</sup>

Les facteurs de risques d'AVC chez les patients atteints de FANV incluent antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge  $\geq 75$  ans, hypertension artérielle, diabète et une insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA  $\geq$  II).

## Recommandations posologiques

La posologie recommandée d'Axaban-Denk est de 5 mg deux fois par jour par voie orale, à prendre avec de l'eau pendant ou en dehors des repas. Le traitement doit être poursuivi à long terme (figure 1).

Figure 1



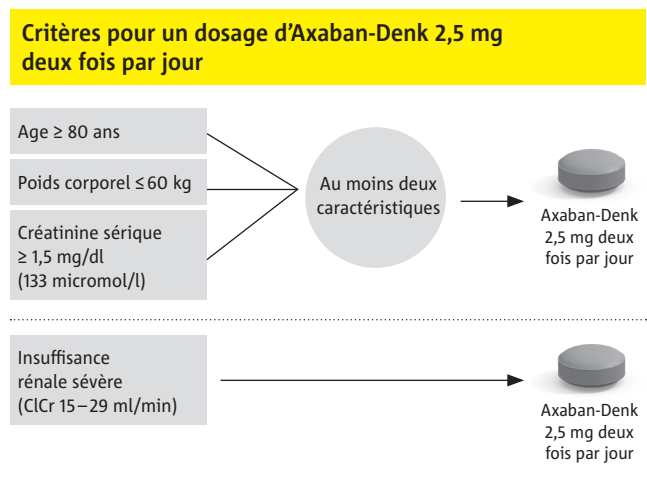
Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Axaban-Denk peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'Axaban-Denk 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'Axaban-Denk sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

## Diminution de dose

Chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes: âge  $\geq 80$  ans, poids corporel  $\leq 60$  kg ou créatinine sérique  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/l), la dose recommandée d'Axaban-Denk est de 2,5 mg deux fois par jour par voie orale (figure 2).

Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) de 15–29 ml/min) doivent également recevoir Axaban-Denk 2,5 mg deux fois par jour (figure 2).

Figure 2



## Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Axaban-Denk immédiatement et poursuivre son traitement avec deux prises par jour comme avant.

## Patients présentant une insuffisance rénale (IR)

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 deux fois par jour
IR légère (CLCr 51–80 ml/min) ou IR modérée (CLCr 30–50 ml/min)	5 mg deux fois par jour. Pas d'ajustement posologique sauf si le patient remplit les critères de diminution de dose à 2,5 mg deux fois par jour basés sur l'âge, le poids corporel et/ou la créatinine sérique (voir rubrique <i>Recommandations posologiques</i> ).

## Patients présentant une insuffisance hépatique

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)	A utiliser avec précaution Pas d'ajustement posologique

Avant initiation du traitement par Axaban-Denk, la fonction hépatique doit être évaluée. Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 × LSN ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN ont été exclus des études cliniques.

Par conséquent, Axaban-Denk doit être utilisé avec précaution dans cette population.

## Patients devant subir une ablation par cathéter

Le traitement par Axaban-Denk peut être poursuivi chez les patients devant subir une ablation par cathéter de fibrillation atriale.

## Patients bénéficiant d'une cardioversion

L'Axaban-Denk peut être initié ou poursuivi chez les patients atteints de FANV bénéficiant d'une cardioversion.

Chez les patients non préalablement traités par anticoagulants, l'exclusion du thrombus auriculaire gauche utilisant une approche par imagerie guidée (par exemple une échocardiographie transœsophagienne [ETO] ou une tomодensitométrie [TDM]) avant la cardioversion doit être envisagée, conformément aux directives médicales établies. Pour les patients chez lesquels un thrombus intracardiaque a été détecté, les directives médicales établies doivent être suivies avant la cardioversion.

Status du patient	Patients requérant une réduction de dose	Schéma posologique
Initiation du traitement par apixaban	Non	5 mg deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion
	Oui	2,5 mg deux fois par jour pendant au moins 2,5 jours (5 doses uniques) avant la cardioversion
Temps insuffisant avant la cardioversion pour administrer 5 doses d'Axaban-Denk	Non	Une dose de charge de 10 mg doit être administrée au moins 2 h avant la cardioversion, suivie de 5 mg deux fois par jour
	Oui	Une dose de charge de 5 mg doit être administrée au moins 2 h avant la cardioversion, suivie de 2,5 mg deux fois par jour

Pour tous les patients subissant une cardioversion, la confirmation que le patient a pris Axaban-Denk tel que prescrit doit être obtenue avant la cardioversion. Les décisions relatives à l'initiation et à la durée du traitement doivent prendre en compte les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients subissant une cardioversion.

## 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 <sup>1,2</sup>

### Recommandations posologiques

La posologie recommandée d'Axaban-Denk 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 suivie de 5 mg par voie orale deux fois par jour, à prendre avec de l'eau pendant ou en dehors des repas.

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

La posologie recommandée d'Axaban-Denk pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, à prendre avec de l'eau pendant ou en dehors des repas.

Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour doit être instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par Axaban-Denk 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant (figure 3).

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

Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Axaban-Denk 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'Axaban-Denk 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'Axaban-Denk sont stables dans l'eau, le dextrose à 5%, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

### Oubli d'une dose

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

### Patients présentant une insuffisance rénale

Insuffisance rénale	
Dialyse	Non recommandé
IR (ClCr < 15 ml/min)	Non recommandé
IR sévère (ClCr 15–29 ml/min)	A 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 insuffisance hépatique

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)	A utiliser avec précaution Pas d'ajustement posologique

Figure 3

Dose	 <b>Matin</b>	 <b>Soir</b>	<b>Dose maximale quotidienne</b>
<b>Traitement de la TVP aiguë ou de l'EP (au moins 3 mois)</b>			
<b>Jour 1–7:</b> 10 mg deux fois par jour	 Axaban-Denk 5 mg    Axaban-Denk 5 mg	 Axaban-Denk 5 mg    Axaban-Denk 5 mg	20 mg
<b>À partir du jour 8:</b> 5 mg deux fois par jour	 Axaban-Denk 5 mg	 Axaban-Denk 5 mg	10 mg
<b>Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement anticoagulant</b>			
2,5 mg deux fois par jour	 Axaban-Denk 2,5 mg	 Axaban-Denk 2,5 mg	5 mg

Avant initiation du traitement par Axaban-Denk, la fonction hépatique doit être évaluée. Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 × LSN ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN ont été exclus des études cliniques.

Par conséquent, Axaban-Denk doit être utilisé avec précaution dans cette population.

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

Axaban-Denk 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 actif

Les patients atteints de cancer actif peuvent être à risque élevé à la fois de thrombose veineuse et d'hémorragies. Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients cancéreux, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.

## Indication thérapeutique: Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou<sup>1</sup>

### Recommandations posologiques

La posologie recommandée d'Axaban-Denk est de 2,5 mg deux fois par jour par voie orale, à prendre avec de l'eau pendant ou en dehors des repas. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Le médecin déterminera le bénéfice de l'initiation de l'anticoagulation en vue d'une prévention des ETE en fonction du risque de saignement postopératoire dans cet intervalle de temps de 12 à 24 heures.

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**.

Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Axaban-Denk 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'Axaban-Denk 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'Axaban-Denk sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures.

### Oubli d'une dose

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

### 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)	A 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 insuffisance hépatique

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)	A utiliser avec précaution Pas d'ajustement posologique

Avant initiation du traitement par Axaban-Denk, la fonction hépatique doit être évaluée.

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé ALAT/ASAT > 2 × LSN ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN ont été exclus des études cliniques.

Par conséquent, Axaban-Denk doit être utilisé avec précaution dans cette population.

## Relais de traitement <sup>1,2</sup>

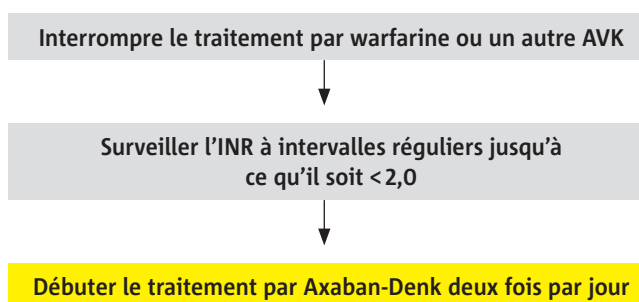
Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Axaban-Denk (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante.

Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément.

### Relais d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) par Axaban-Denk

Lors du relais par Axaban-Denk d'un traitement par AVK, le traitement par warfarine ou un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Axaban-Denk peut débuter dès que l'INR (International Normalised Ratio) est  $< 2,0$  (figure 4).

Figure 4



### Relais d'Axaban-Denk par un AVK

Lors du relais d'Axaban-Denk par un AVK, le traitement par Axaban-Denk doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Axaban-Denk et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Axaban-Denk. Poursuivre la co-administration d'Axaban-Denk et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ .

## Populations potentiellement à haut risque de saignement <sup>1,2</sup>

Plusieurs sous-groupes de patients sont exposés à un risque de saignement accru et doivent faire l'objet d'une **surveillance clinique étroite** à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques. Axaban-Denk doit être utilisé **avec prudence** chez les patients présentant un risque de saignement accru. L'administration d'Axaban-Denk doit être **interrompue** en cas d'hémorragie grave.

**Lésion ou affection si celle-ci est considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeur et lorsque son utilisation est contre-indiquée**

Ceci comprend:

- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Ateinte 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

### Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase

<b>Anticoagulants</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (ex. énoxaparine, daltéparine), dérivés d'héparine (ex. fondaparinux)</li><li>• Anticoagulants oraux (ex. warfarine, rivaroxaban, dabigatran)</li></ul>	En raison d'un risque de saignement accru, l'utilisation concomitante d'Axaban-Denk et de tout autre anticoagulant est <b>contre-indiqué</b> , sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement par anticoagulant ou lorsque de l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ou lorsque l'HNF est administrée pendant l'ablation par cathéter pour une fibrillation atriale.
<b>Antiagrégants plaquettaires, SSRI/SNRI, AINS</b>	L'utilisation concomitante d'Axaban-Denk et d'antiagrégants plaquettaires augmente le risque de saignement. Axaban-Denk doit être utilisé avec précaution lors d'une co-administration avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS) et/ou des inhibiteurs du P2Y12 (ex. clopidogrel). Il n'existe qu'une expérience limitée de co-administration avec d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la dipyridamole, le dextran ou la sulfopyrazone) ou des agents thrombolytiques. Etant donné que de tels agents augmentent le risque d'hémorragie, la co-administration de ces médicaments avec Axaban-Denk n'est pas recommandée.



**Facteurs pouvant augmenter l'exposition à Axaban-Denk/ pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'Axaban-Denk**

Déficience rénale	<p>Voir les rubriques « Patients présentant une insuffisance rénale » pour chaque indication</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilisation non recommandée chez les patients présentant une CLCr &lt; 15 ml/min ou dialysés</li> <li>Pas d'ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée</li> </ul> <p><b>Patients atteints de FANV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr de 15 à 29 ml/min) doivent recevoir la dose faible d'Axaban-Denk, c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour.</li> <li>Les patients présentant une créatinine sérique <math>\geq 1,5</math> mg/dl (133 <math>\mu</math>mol/l), associée à un âge <math>\geq 80</math> ans ou un poids <math>\leq 60</math> kg doivent recevoir la dose faible d'Axaban-Denk, c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour.</li> </ul>
Sujets âgés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis.</li> </ul> <p><b>Patients atteints de FANV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis sauf en combinaison avec d'autres critères de diminution de dose.</li> </ul>
Faible poids corporel $\leq 60$ kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis.</li> </ul> <p><b>Patients atteints de FANV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis sauf en combinaison avec d'autres critères de diminution de dose.</li> </ul>
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axaban-Denk 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).</li> </ul>
Utilisation concomitante avec des inhibiteurs considérés comme non-puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement posologique n'est requis lorsque Axaban-Denk est co-administré avec le diltiazem, le naproxène, la clarithromycine, l'amiodarone, le vérapamil, le fluconazole et la quinine.</li> </ul>

**Facteurs pouvant diminuer l'exposition à Axaban-Denk/ pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'Axaban-Denk**

Utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'utilisation concomitante d'Axaban-Denk 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 Axaban-Denk et doivent être utilisés avec précaution.</li> </ul> <p><b>Traitement de la TVP et de l'EP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axaban-Denk n'est pas recommandé.</li> </ul>
--	--

**Interventions chirurgicales et gestes invasifs <sup>1, 2, 3</sup>**

Axaban-Denk doit être interrompu avant une chirurgie ou une procédure invasive programmée (sauf cardioversion ou ablation par cathéter) comportant un risque hémorragique (voir tableau ci-dessous).

Si l'intervention chirurgicale ou le geste invasif ne peut pas être retardé, des précautions doivent être prises en tenant compte de l'augmentation du risque de saignement. Ce risque de saignement doit être évalué au regard de l'urgence de l'intervention.

Dans la situation où un patient traité par Axaban-Denk nécessite une intervention programmée, telle qu'une opération chirurgicale ou un geste invasif associé à un risque de saignement accru, Axaban-Denk doit être arrêté pendant une période de temps suffisante avant l'intervention pour réduire le risque de saignement lié à l'anticoagulant. La demi-vie d'Axaban-Denk est d'environ 12 heures. Axaban-Denk étant un inhibiteur réversible du facteur Xa (FXa), son activité anticoagulante devrait s'atténuer dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose.

**Arrêt d'Axaban-Denk avant une chirurgie programmée/procédure invasive**

<b>Risque de saignement faible</b> (interventions pour lesquelles un saignement, s'il survient, sera minime, non critique en terme de localisation et/ou facilement contrôlé par une simple hémostase mécanique)	Au moins <b>24 heures</b> avant l'acte chirurgical ou le geste invasif
<b>Risque de saignement modéré ou élevé</b> (interventions pour lesquelles la probabilité d'un saignement cliniquement significatif ne peut pas être exclue ou pour lesquelles le risque de saignement serait inacceptable)	Au moins <b>48 heures</b> avant l'acte chirurgical ou le geste invasif



## Interruption temporaire de traitement <sup>1,2</sup>

Interrompre un traitement anticoagulant, comme Axaban-Denk, 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 être évitées, et si une anticoagulation par Axaban-Denk 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.

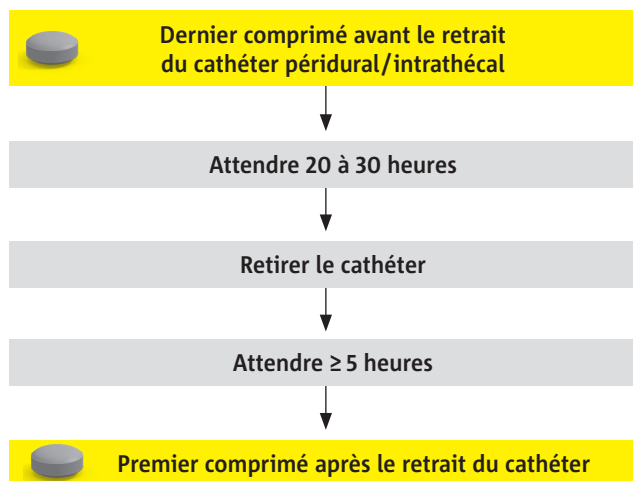
## Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction <sup>1</sup>

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-opératoire à demeure doivent être retirés **au minimum 5 heures** avant la première administration d'Axaban-Denk.

### Instructions relatives à l'utilisation d'Axaban-Denk chez les patients porteurs de cathéters intrathécaux ou périduraux à demeure

Il n'y a pas d'expérience clinique quant à l'utilisation d'Axaban-Denk avec des cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et sur la base des données pharmacocinétiques, un intervalle de **20 à 30 heures** (c'est-à-dire 2 fois la demi-vie) entre la dernière dose d'Axaban-Denk 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'Axaban-Denk pourrait être donnée **au moins 5 heures** après le retrait du cathéter. Comme avec tous les médicaments anticoagulants, l'expérience clinique avec une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est par conséquent recommandée lors de l'utilisation d'Axaban-Denk avec ce type d'anesthésie (figure 5).

Figure 5



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.

## Prise en charge des surdosages et des hémorragies <sup>1,2</sup>

Un surdosage d'Axaban-Denk 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, la transfusion de plasma frais congelé ou l'administration d'un agent de réversion pour les inhibiteurs du facteur Xa doit être envisagée.

Dans les études cliniques contrôlées, l'administration orale d'apixaban 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'apixaban a réduit l'ASC moyenne respectivement de 50 % et de 27 %, et n'a eu aucun impact sur la C<sub>max</sub>. La demi-vie moyenne d'apixaban a diminué de 13,4 heures lorsqu'apixaban était administré seul, à respectivement 5,3 heures et 4,9 heures lorsque du charbon activé a été administré 2 et 6 heures après apixaban. Par conséquent, l'administration de charbon activé peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou d'une administration accidentelle d'apixaban.

Dans les situations où la réversion de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'un saignement engageant le pronostic vital ou incontrôlé, un agent de réversion des inhibiteurs du facteur Xa est disponible. L'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP) ou du facteur VIIa recombinant pourra aussi être envisagée. La réversion des effets pharmacodynamiques d'apixaban, 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 apixaban. 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'apixaban. Par conséquent, il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.

## Tests de la coagulation et interprétation <sup>1,2</sup>

Bien que le traitement par Axaban-Denk 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 apixaban 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 activé (TCA)

Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques d'Axaban-Denk. Dans le test de génération de thrombine, apixaban réduit l'ETP (endogenous thrombin potential), une mesure de la production de thrombine dans le plasma humain.

### Test de l'activité anti-Facteur Xa

Apixaban 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'apixaban, atteignant des valeurs maximales au moment des pics de concentrations plasmatiques d'apixaban. La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti FXa est approximativement linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban.

Le tableau suivant présente l'exposition, à l'état d'équilibre, et l'activité anti Facteur Xa attendues pour chaque indication d'apixaban. Chez les patients traités par apixaban 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. Chez les patients atteints de FANV traités par apixaban 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.

Chez les patients traités par apixaban 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.

Tableau 1

Exposition à apixaban à l'état d'équilibre et activité anti-Facteur Xa attendues				
	Apixaban C <sub>max</sub> (ng/mL)	Apixaban C <sub>min</sub> (ng/mL)	Activité anti-Xa max d'Apixaban (UI/mL)	Activité anti-Xa min d'Apixaban (UI/mL)
	Médiane [5 <sup>ième</sup> , 95 <sup>ième</sup> percentiles]			
<b>Prévention des ETEV: chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou</b>				
2.5 mg 2×/j	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<b>Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique: FANV</b>				
2.5 mg 2×/j*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg 2×/j	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<b>Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tETEVE)</b>				
2.5 mg 2×/j	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg 2×/j	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg 2×/j	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\* Dose ajustée selon au moins 2 parmi 3 critères de réduction tel qu'illustré à la figure 2

## Références

1. Axaban-Denk 2.5 mg comprimé pelliculé Résumé des Caractéristiques du Produit (version actuelle).
2. Axaban-Denk 5 mg comprimé pelliculé Résumé des Caractéristiques du Produit (version actuelle).
3. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669–676.

Veillez noter que certaines modalités de l'AMM pour Axaban-Denk peuvent varier d'un pays à l'autre. Veuillez donc consulter les informations posologiques pour votre région, notamment le résumé des caractéristiques du produit, pour toute précision.

De plus amples informations sur ce médicament figurent sur le site Internet de Denk Pharma :  
[www.denkpharma.de/fr/educationalmaterial](http://www.denkpharma.de/fr/educationalmaterial)