

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 2,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di apixaban.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 51,4 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Compresse rotonde (del diametro di 5,95 mm), di colore giallo, con impresso su un lato 893 e sull'altro 2½.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età  $\geq 75$  anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA  $\geq$  II).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (vedere paragrafo 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabili).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### *Prevenzione del TEV (pTEV): intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio*

La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico.

Nel decidere la tempistica di somministrazione all'interno di questo intervallo di tempo i medici possono tenere in considerazione i potenziali benefici di una anticoagulazione più precoce per la profilassi del TEV così come il rischio di sanguinamenti post-chirurgici.

#### *Pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca*

La durata raccomandata del trattamento è da 32 a 38 giorni.

#### *Pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione del ginocchio*

La durata raccomandata del trattamento è da 10 a 14 giorni.

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

La dose raccomandata di apixaban è 5 mg due volte al giorno per via orale.

Riduzione della dose

La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti con FANV ed almeno due delle seguenti caratteristiche: età  $\geq 80$  anni, peso corporeo  $\leq 60$  kg o creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/L).

La terapia deve essere continuata a lungo termine.

Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)

La dose raccomandata di apixaban per il trattamento della TVP acuta e per il trattamento della EP è 10 mg, per via orale, due volte al giorno, per i primi 7 giorni seguiti da 5 mg, per via orale, due volte al giorno. In accordo alle linee guida mediche disponibili, il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitorio (come ad esempio recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione).

La dose raccomandata di apixaban per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP è 2,5 mg, per via orale, due volte al giorno. Quando la prevenzione delle recidive di TVP ed EP è indicata, la dose giornaliera di 2,5 mg, 2 volte al giorno, deve essere iniziata dopo il completamento di sei mesi di trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno o con un altro anticoagulante, come indicato di seguito nella Tabella 1 (vedere anche paragrafo 5.1).

**Tabella 1: raccomandazione della dose (tTEV)**

	Schema posologico	Dose massima giornaliera
Trattamento della TVP o della EP	10 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni	20 mg
	seguiti da 5 mg due volte al giorno	10 mg
Prevenzione delle recidive di TVP e/o EP a seguito del completamento di 6 mesi di trattamento per TVP o EP	2,5 mg due volte al giorno	5 mg

La durata complessiva della terapia deve essere personalizzata dopo una attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Eliquis immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno come in precedenza.

Switching

Il passaggio da una terapia con anticoagulanti parenterali ad Eliquis (e vice versa) può essere effettuato nel momento in cui è prevista la dose successiva (vedere paragrafo 4.5). Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente.

Passaggio da una terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ad Eliquis

Quando i pazienti passano da una terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) ad Eliquis, la terapia con warfarin o con altri AVK deve essere interrotta ed Eliquis deve essere iniziato quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $< 2$ .

Passaggio da Eliquis ad una terapia con AVK

Quando i pazienti passano da Eliquis ad una terapia con gli antagonisti della vitamina K, la somministrazione di Eliquis deve essere continuata per almeno due giorni dopo aver iniziato la terapia con AVK. Dopo 2 giorni di cosomministrazione di Eliquis e terapia con AVK deve essere effettuato

un test INR prima della successiva dose programmata di Elikuis. La cosomministrazione di Elikuis e terapia AVK deve essere continuata fino a quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $\geq 2$ .

#### Anziani

pTEV e tTEV – Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

FANV – Non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata, si applicano le seguenti raccomandazioni:

- per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV), non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).
- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/L) associata ad una età  $\geq 80$  anni o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg, è necessaria una riduzione della dose come descritto sopra. In assenza di un altro criterio per la riduzione della dose (età, peso corporeo) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) si applicano le seguenti raccomandazioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2):

- per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) apixaban deve essere usato con cautela;
- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV, i pazienti devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno.

In pazienti con clearance della creatinina  $< 15$  mL/min, o in pazienti sottoposti a dialisi, non c'è esperienza clinica e pertanto l'uso di apixaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Elikuis è controindicato in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.3).

Non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con enzimi epatici elevati alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST)  $> 2$  x ULN o bilirubina totale  $\geq 1,5$  x ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Elikuis deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Elikuis deve essere effettuato il test di funzionalità epatica.

#### Peso corporeo

pTEV e tTEV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4e 5.2).

FANV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

### Sesso

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere (FANV)

I pazienti possono continuare l'uso di apixaban mentre sono sottoposti ad ablazione transcateretere (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

### Pazienti sottoposti a cardioversione

Apixaban può essere iniziato o continuato nei pazienti con FANV che possono richiedere cardioversione.

Per i pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, prima della cardioversione dovrebbe essere considerata l'esclusione della presenza di un trombo in atrio sinistro utilizzando un approccio guidato da esami di immagine (ad esempio, un'ecocardiografia transesofagea (TEE) o una scansione tomografica computerizzata (CT)), in conformità con le linee guida mediche correnti.

Per i pazienti che iniziano il trattamento con apixaban, devono essere somministrati 5 mg due volte al giorno per almeno 2,5 giorni (5 dosi singole) prima della cardioversione, per garantire un'adeguata terapia anticoagulante (vedere paragrafo 5.1). Il regime posologico deve essere ridotto a 2,5 mg di apixaban somministrati due volte al giorno per almeno 2,5 giorni (5 dosi singole) se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose (vedere sopra i paragrafi *Riduzione della dose e Compromissione renale*).

Se la cardioversione è richiesta prima che possano essere somministrate 5 dosi di apixaban, deve essere somministrata una dose di carico di 10 mg, seguita da 5 mg due volte al giorno. Il regime posologico deve essere ridotto a una dose di carico di 5 mg seguita da 2,5 mg due volte al giorno se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose (vedere paragrafo *Riduzione della dose e Insufficienza renale*). La somministrazione della dose di carico deve essere data almeno 2 ore prima della cardioversione (vedere paragrafo 5.1).

Per tutti i pazienti sottoposti a cardioversione, prima della cardioversione dovrebbe essere richiesta al paziente la conferma che abbia assunto apixaban come prescritto. Nel decidere circa l'inizio e la durata del trattamento si dovrebbero prendere in considerazione le raccomandazioni delle linee guida stabilite per il trattamento anticoagulante in pazienti sottoposti a cardioversione.

### Pazienti con FANV e sindrome coronarica acuta (ACS) e/o intervento coronarico percutaneo (PCI)

Esiste un'esperienza limitata nel trattamento con apixaban alla dose raccomandata per i pazienti con FANV quando usato in associazione con agenti antiaggreganti piastrinici in pazienti con ACS e/o sottoposti a PCI dopo il raggiungimento dell'emostasi (vedere paragrafi 4.4, 5.1).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

#### Uso orale

Eliquis deve essere deglutito con acqua, con o senza cibo.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in acqua, o glucosio al 5% in acqua (G5W), o succo di mela o miscelate con purea di mela e somministrate immediatamente per via orale (vedere paragrafo 5.2). In alternativa, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in 60 mL di acqua o G5W e somministrate immediatamente attraverso un sondino nasogastrico (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Eliquis frantumate sono stabili in acqua, G5W, succo di mela e purea di mela fino a 4 ore.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sanguinamento clinicamente significativo in atto.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.2).
- Lesioni o condizioni considerate fattori di rischio significativo per sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante come ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze di cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF è somministrata durante un'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Rischio di emorragia

Come con altri anticoagulanti, i pazienti che assumono apixaban devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. Se si verifica un'emorragia severa, la somministrazione di apixaban deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Benchè il trattamento con apixaban non richieda un monitoraggio di routine del livello di esposizione, un dosaggio quantitativo calibrato anti-fattore Xa può essere utile in circostanze eccezionali quando la conoscenza del livello di esposizione ad apixaban può aiutare a supportare decisioni cliniche, ad esempio, sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (vedere paragrafo 5.1).

È disponibile un antidoto che contrasta l'attività anti-fattore Xa di apixaban.

#### Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di apixaban con agenti antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Se i pazienti sono trattati in concomitanza con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, bisogna fare attenzione.

L'uso concomitante di apixaban, a seguito di intervento chirurgico, con altri inibitori dell'aggregazione piastrinica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti con fibrillazione atriale e condizioni che richiedono mono o doppia terapia antiaggregante, deve essere effettuata una attenta valutazione dei benefici potenziali rispetto ai potenziali rischi prima di associare tale terapia ad apixaban.

In uno studio clinico condotto su pazienti con fibrillazione atriale, l'uso concomitante di ASA ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore con apixaban dall'1,8% per anno al 3,4% per anno ed

ha aumentato il rischio di sanguinamento con warfarin dal 2,7% per anno al 4,6% per anno. L'uso concomitante con doppia terapia antiaggregante in questo studio clinico era limitato (2,1%) (vedere paragrafo 5.1).

Uno studio clinico ha arruolato pazienti con fibrillazione atriale con ACS e/o sottoposti a PCI e un periodo di trattamento con un inibitore P2Y12, con o senza ASA e anticoagulante orale (apixaban o VKA) pianificato per 6 mesi. L'uso concomitante di ASA ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore o CRNM (non maggiore clinicamente rilevante) ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) nei soggetti trattati con apixaban dal 16,4% all'anno al 33,1% all'anno (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico su pazienti ad alto-rischio post sindrome coronarica acuta senza fibrillazione atriale, caratterizzata da co-morbidità multiple cardiache e non cardiache, che ricevevano ASA o la combinazione di ASA e clopidogrel, è stato riportato un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore ISTH per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

#### Utilizzo di agenti trombolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

L'esperienza sull'uso di agenti trombolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto in pazienti ai quali è somministrato apixaban, è molto limitata (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti con valvola cardiaca protesica

La sicurezza e l'efficacia di apixaban in pazienti con valvola cardiaca protesica, con o senza fibrillazione atriale, non sono state studiate. Pertanto, l'uso di apixaban in tale contesto non è raccomandato.

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui apixaban, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC potrebbe essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

#### Chirurgia e procedure invasive

Apixaban deve essere interrotto almeno 48 ore prima di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a rischio di sanguinamento moderato o alto. Questo include gli interventi per i quali non può essere esclusa una probabilità di sanguinamento clinicamente rilevante o per i quali il rischio di sanguinamento non sarebbe accettabile.

Apixaban deve essere interrotto almeno 24 ore prima di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a basso rischio di sanguinamento. Questo include gli interventi per i quali il rischio di sanguinamento atteso è minimo, non critico per la sua localizzazione o facilmente controllabile.

Se l'intervento o le procedure invasive non possono essere rimandate, deve essere esercitata la dovuta cautela, tenendo in considerazione un aumentato rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato con l'urgenza dell'intervento.

Dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, apixaban deve essere reiniziato il prima possibile a condizione che la situazione clinica lo permetta e che si sia stabilita una adeguata emostasi (per la cardioversione vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale, il trattamento con apixaban non necessita di essere interrotto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

### Interruzione temporanea

L'interruzione degli anticoagulanti, incluso apixaban, per sanguinamento in atto, intervento chirurgico elettivo, o procedure invasive espone i pazienti ad un aumentato rischio di trombosi. Pause nella terapia devono essere evitate e se l'anticoagulazione con apixaban deve essere temporaneamente interrotta per qualsiasi ragione, la terapia deve essere rinziata il prima possibile.

### Anestesia o puntura spinale/epidurale

Quando si usano anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione di complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di sviluppare un ematoma epidurale o spinale che può condurre a paralisi prolungata o permanente. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi. I cateteri epidurali o intratecali a permanenza devono essere rimossi almeno 5 ore prima della prima dose di apixaban. Il rischio può aumentare anche in caso di punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute. I pazienti devono essere frequentemente monitorati per eventuali segni e sintomi di deficit neurologico (p.es. intorpidimento o debolezza alle gambe, disfunzione intestinale o vescicale). Se si nota una compromissione neurologica, sono necessari una diagnosi e un trattamento immediati. Prima di un intervento neurassiale, il medico deve valutare il potenziale beneficio rispetto al rischio presente nei pazienti in terapia anticoagulante o nei pazienti che devono assumere anticoagulanti per la tromboprofilassi.

Non c'è esperienza clinica con l'uso di apixaban con cateteri intratecali o epidurali a permanenza. Nel caso ci fosse questa necessità, ed in base ai dati generali di farmacocinetica caratteristici di apixaban, deve trascorrere un intervallo di tempo di 20-30 ore (cioè 2 volte l'emivita) tra l'ultima dose di apixaban e la rimozione del catetere, e deve essere omessa almeno una dose prima della rimozione del catetere. La dose successiva di apixaban deve essere somministrata almeno 5 ore dopo la rimozione del catetere. Come con tutti i nuovi medicinali anticoagulanti, l'esperienza in caso di blocco neuroassiale è limitata, e si raccomanda quindi estrema cautela nell'uso di apixaban in presenza di blocco neuroassiale.

### Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi od embolectomia polmonare

Apixaban non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Eliquis in queste condizioni cliniche non sono state stabilite.

### Pazienti con cancro attivo

I pazienti con cancro attivo possono essere ad elevato rischio sia di tromboembolia venosa che di eventi di sanguinamento. Quando apixaban è considerato per il trattamento della TVP o dell'EP nei pazienti con cancro attivo, deve essere effettuata una attenta valutazione dei benefici rispetto ai potenziali rischi (vedere anche paragrafo 4.3).

### Pazienti con compromissione renale

Dati clinici limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di apixaban in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) sono aumentate, il che può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Apixaban deve essere usato con cautela, in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min), per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).



Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV, i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) e i pazienti con creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/l) associata ad un'età  $\geq 80$  anni o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con clearance della creatinina  $< 15$  mL/min, o in pazienti sottoposti a dialisi, non c'è esperienza clinica e pertanto l'uso di apixaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Pazienti anziani

All'aumentare dell'età può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Anche la co-somministrazione di apixaban con ASA nei pazienti anziani deve essere usata con cautela a causa di un rischio potenzialmente più elevato di sanguinamento.

#### Peso corporeo

Un basso peso corporeo ( $< 60$  kg) può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti con compromissione epatica

Apixaban è controindicato in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.3).

Non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con enzimi epatici elevati  $ALT/AST > 2 \times ULN$  o bilirubina totale  $\geq 1,5 \times ULN$  sono stati esclusi dagli studi clinici. Apixaban deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2). Prima di iniziare il trattamento con apixaban deve essere effettuato il test di funzionalità epatica.

#### Interazione con gli inibitori sia del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) sia della glicoproteina P (P-gp)

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con dei potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (p. es. ritonavir). Questi medicinali possono aumentare l'esposizione ad apixaban di 2 volte (vedere paragrafo 4.5), o più in presenza di fattori addizionali che aumentano l'esposizione ad apixaban (per es. compromissione renale severa).

### Interazione con gli induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp

L'uso concomitante di apixaban con dei potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp (p. es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione di circa il 50% dell'esposizione all'apixaban. In uno studio clinico in pazienti con fibrillazione atriale, con la somministrazione concomitante di apixaban e forti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp sono stati osservati una diminuzione dell'efficacia ed un rischio di sanguinamento più elevato, rispetto a quando apixaban è stato somministrato da solo.

Nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp si applicano le seguenti raccomandazioni (vedere paragrafo 4.5):

- per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio, per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, apixaban deve essere usato con cautela;
- per il trattamento della TVP ed il trattamento della EP, apixaban non deve essere usato in quanto l'efficacia potrebbe essere compromessa.

### Chirurgia della frattura dell'anca

L'efficacia e la sicurezza di apixaban non sono state valutate in studi clinici su pazienti sottoposti a interventi chirurgici per frattura dell'anca. L'uso in questi pazienti non è pertanto raccomandato.

### Parametri di laboratorio

Come previsto i test di coagulazione [es., tempo di protrombina (PT), INR e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)], sono influenzati dal meccanismo d'azione di apixaban. Le modifiche osservate in questi test di coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime e soggette ad un alto grado di variabilità (vedere paragrafo 5.1).

### Informazioni sugli eccipienti

Eliquis contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di apixaban e di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno), un potente inibitore sia del CYP3A4 sia della P-gp, ha indotto un aumento di 2 volte dell'AUC media di apixaban e un aumento di 1,6 volte della  $C_{max}$  media di apixaban.

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con dei potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (p. es. ritonavir) (vedere paragrafo 4.4).

Ci si aspetta che i principi attivi che non sono considerati forti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (ad esempio amiodarone, claritromicina, diltiazem, fluconazolo, naprossene, chinidina, verapamil), aumentino le concentrazioni plasmatiche di apixaban in misura minore. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per apixaban in caso di terapia concomitante con agenti che non siano forti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp. Ad esempio, diltiazem (360 mg una volta al giorno), considerato un inibitore moderato del CYP3A4 e un inibitore debole della P-gp, ha indotto un aumento

di 1,4 volte dell'AUC media di apixaban ed un aumento di 1,3 volte della  $C_{max}$ . Naprossene (500 mg in dose singola), un inibitore della P-gp ma non del CYP3A4, ha indotto un aumento di 1,5 e di 1,6 volte dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban, rispettivamente. Claritromicina (500 mg due volte al giorno), un inibitore della P-gp e un forte inibitore del CYP3A4, ha indotto un aumento di 1,6 e di 1,3 volte dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban, rispettivamente.

#### Induttori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di apixaban e rifampicina, un potente induttore sia del CYP3A4 sia della P-gp ha indotto una diminuzione di circa il 54% e il 42% dell'AUC e della  $C_{max}$  medie di apixaban, rispettivamente. Anche l'uso concomitante di apixaban e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp (p.es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban. Non è necessario un aggiustamento della dose di apixaban durante la terapia concomitante con questi medicinali, tuttavia nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp, apixaban deve essere usato con cautela per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Apixaban non è raccomandato per il trattamento della TVP e della EP, nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp in quanto l'efficacia potrebbe essere compromessa (vedere paragrafo 4.4).

#### Anticoagulanti, inibitori dell'aggregazione piastrinica, SSRI/SNRI e FANS

A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato tranne che in circostanze specifiche di switching della terapia con anticoagulante, quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF viene somministrata durante l'ablazione transcatetere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.3).

A seguito della somministrazione di enoxaparina (40 mg in dose singola) in associazione ad apixaban (5 mg in dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche nei casi in cui apixaban è stato somministrato in concomitanza con ASA ad una dose di 325 mg una volta al giorno.

In studi clinici di Fase I, apixaban somministrato in concomitanza con clopidogrel (75 mg una volta al giorno), o con l'associazione di clopidogrel 75 mg e ASA 162 mg una volta al giorno, o con prasugrel (60 mg seguiti da 10 mg una volta al giorno) non ha mostrato un aumento rilevante del tempo di sanguinamento, o un'ulteriore inibizione dell'aggregazione piastrinica, rispetto alla somministrazione degli agenti antiaggreganti piastrinici senza apixaban. Gli aumenti nei test di coagulazione (PT, INR, e aPTT) sono stati in linea con gli effetti di apixaban da solo.

Naprossene (500 mg), un inibitore della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 e di 1,6 volte dell'AUC e della  $C_{max}$  medie di apixaban, rispettivamente. Un corrispondente aumento dei risultati dei test di coagulazione è stato osservato per apixaban. Non sono state osservate modifiche dell'effetto di naprossene sull'aggregazione piastrinica indotta dall'acido arachidonico, e non è stato osservato un prolungamento clinicamente rilevante del tempo di sanguinamento a seguito della somministrazione concomitante di apixaban e naprossene.

Nonostante questi risultati, possono esserci individui con una risposta farmacodinamica più pronunciata quando agenti antiaggreganti piastrinici sono co-somministrati con apixaban. Apixaban deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con SSRI/SNRI, FANS, ASA e/o inibitori del P2Y<sub>12</sub>, perché questi medicinali aumentano specificatamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

C'è un'esperienza limitata di co-somministrazione con altri inibitori dell'aggregazione piastrinica (come antagonisti del recettore GPIIb / IIIa, dipiridamolo, destrano o sulfpirazone) o agenti trombolitici. Poiché tali agenti aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di questi medicinali con apixaban non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

#### Altre terapie concomitanti

Quando apixaban è stato somministrato in concomitanza con atenololo o famotidina, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative. La somministrazione concomitante di apixaban 10 mg con atenololo 100 mg non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di apixaban. Dopo somministrazione concomitante dei due medicinali, l'AUC e la  $C_{max}$  medie di apixaban erano più basse del 15% e del 18% rispetto a quando somministrato da solo. La somministrazione di apixaban 10 mg con famotidina 40 mg non ha avuto effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban.

#### Effetto di apixaban su altri medicinali

Gli studi *in vitro* su apixaban non hanno mostrato effetti inibitori sull'attività di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) a concentrazioni significativamente superiori alle concentrazioni di picco plasmatico osservate nei pazienti. Apixaban non ha provocato induzione di CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentrazione fino a 20  $\mu M$ . Pertanto, non si ritiene che apixaban possa alterare la clearance metabolica dei farmaci somministrati in concomitanza che siano metabolizzati da questi enzimi. Apixaban non è un inibitore significativo della P-gp.

In studi condotti su soggetti sani, come descritto qui di seguito, apixaban non ha alterato significativamente la farmacocinetica di digossina, naprossene o atenololo.

##### *Digossina*

La somministrazione concomitante di apixaban (20 mg una volta al giorno) e digossina (0,25 mg una volta al giorno), un substrato della P-gp, non ha avuto effetti sull'AUC o la  $C_{max}$  della digossina. Pertanto, apixaban non inibisce il trasporto del substrato mediato dalla P-gp.

##### *Naprossene*

La somministrazione concomitante di una dose singola di apixaban (10 mg) e naprossene (500 mg), un FANS usato comunemente, non ha avuto alcun effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  del naprossene.

##### *Atenololo*

La somministrazione concomitante di una dose singola di apixaban (10 mg) e atenololo (100 mg), un comune betabloccante, non ha alterato la farmacocinetica dell'atenololo.

#### Carbone attivo

La somministrazione di carbone attivo riduce l'esposizione ad apixaban (vedere paragrafo 4.9).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di apixaban nelle donne in gravidanza. Dagli studi condotti su animali non si evincono effetti nocivi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'utilizzo di apixaban durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se apixaban o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati ricavati dagli studi su animali hanno mostrato l'escrezione di apixaban nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli studi condotti sugli animali che hanno ricevuto dosi di apixaban non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Eliquis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 7 studi clinici di Fase III che includevano più di 21.000 pazienti: più di 5.000 pazienti negli studi nella pTEV, più di 11.000 pazienti negli studi nella FANV e più di 4000 pazienti negli studi nel trattamento della TEV (tTEV) per un'esposizione media totale di 20 giorni, 1,7 anni e 221 giorni, rispettivamente (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse comuni sono state: emorragie, contusioni, epistassi ed ematoma (vedere Tabella 2 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

Negli studi nella pTEV, in totale, l'11% dei pazienti trattati con apixaban 2,5 mg due volte al giorno ha manifestato reazioni avverse. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse correlate al sanguinamento con apixaban è stata del 10% negli studi apixaban vs enoxaparina.

Negli studi nella FANV, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse correlate al sanguinamento con apixaban è stata del 24,3% nello studio apixaban vs warfarin e del 9,6% nello studio apixaban vs acido acetilsalicilico. Nello studio apixaban vs warfarin l'incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH (incluso sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, tratto gastrointestinale inferiore e sanguinamento rettale) con apixaban è stato dello 0,76%/anno. L'incidenza di sanguinamento maggiore intraoculare ISTH con apixaban è stato dello 0,18%/anno.

Negli studi nel tTEV, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse correlate al sanguinamento con apixaban è stata del 15,6% nello studio apixaban vs enoxaparina/warfarin e del 13,3% nello studio apixaban vs placebo (vedere paragrafo 5.1).

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 2 mostra le reazioni avverse classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per la pTEV, la FANV ed il tTEV rispettivamente.

### **Tabella 2: tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Prevenzione del TEV negli adulti sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV)</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)</b>	<b>Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Anemia	Comune	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Non comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Raro	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune	Non comune*
Angioedema	Non nota	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Emorragia cerebrale <sup>†</sup>	Non nota	Non comune	Raro
<i>Patologie dell'occhio</i>			
Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)	Raro	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>			
Emorragia, ematoma	Comune	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Non comune	Comune	Non comune
Emorragia intraddominale	Non nota	Non comune	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Epistassi	Non comune	Comune	Comune
Emottisi	Raro	Non comune	Non comune
Emorragia del tratto respiratorio	Non nota	Raro	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Nausea	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Non comune	Comune	Comune
Emorragia emorroidale	Non nota	Non comune	Non comune
Emorragia della bocca	Non nota	Non comune	Comune
Ematochezia	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Raro	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Non nota	Raro	Non nota
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Alterazioni dei test della funzionalità epatica, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della bilirubina ematica	Non comune	Non comune	Non comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Non comune	Comune	Comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Esantema della cute	Non nota	Non comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Prevenzione del TEV negli adulti sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV)	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)
Alopecia	Raro	Non comune	Non comune
Eritema multiforme	Non nota	Molto raro	Non nota
Vasculite cutanea	Non nota	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Emorragia muscolare	Raro	Raro	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
Ematuria	Non comune	Comune	Comune
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune	Non comune	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Sanguinamento del sito di somministrazione	Non nota	Non comune	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>			
Sangue occulto positivo	Non nota	Non comune	Non comune
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>			
Contusione	Comune	Comune	Comune
Emorragia post procedurale (inclusi ematoma post procedurale, emorragia della ferita, ematoma nel sito di puntura del vaso ed emorragia nel sito del catetere), secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione (incluso ematoma nel sito di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia traumatica	Non nota	Non comune	Non comune

\* Nello studio CV185057 (prevenzione a lungo termine della TEV) non si sono verificati casi di prurito generalizzato

† Il termine "Emorragia cerebrale" comprende tutte le emorragie intracraniche o intraspinali (es., ictus emorragico o putamen, emorragie cerebellari, intraventricolari o subdurali).

L'uso di apixaban può essere associato a un maggior rischio di sanguinamento occulto o manifesto in tessuti o organi, che può portare ad anemia post-emorragica. I segni, i sintomi e la gravità potranno variare in base al sito e al grado o all'entità del sanguinamento (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di apixaban può condurre ad un maggior rischio di sanguinamento. In caso di complicanze emorragiche, il trattamento deve essere interrotto e si deve ricercare l'origine del sanguinamento. Si deve prendere in considerazione l'istituzione di un trattamento appropriato, es. emostasi chirurgica, trasfusione di plasma fresco congelato o la somministrazione di un antidoto per gli inibitori del fattore Xa.

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di apixaban per via orale in soggetti sani a dosi fino a 50 mg al giorno per un periodo da 3 a 7 giorni (25 mg due volte al giorno (bid) per 7 giorni, o 50 mg una volta al giorno (od) per 3 giorni) non ha avuto reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Nei soggetti sani, la somministrazione di carbone attivo 2 e 6 ore dopo l'ingestione di una dose da 20 mg di apixaban ha ridotto l'AUC media del 50% e del 27%, rispettivamente, e non ha avuto impatto sulla  $C_{max}$ . Il tempo di emivita medio di apixaban è diminuito da 13,4 ore quando è somministrato da solo, a 5,3 ore e 4,9 ore, quando il carbone attivo è stato somministrato 2 e 6 ore dopo apixaban, rispettivamente. Pertanto, la somministrazione di carbone attivo può essere utile nella gestione del sovradosaggio o dell'ingestione accidentale di apixaban.

Per le situazioni in cui è necessaria l'inattivazione dell'anticoagulazione a causa di un sanguinamento pericoloso o incontrollato, è disponibile un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (vedere paragrafo 4.4). Si può anche prendere in considerazione la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o del fattore VIIa ricombinante. La reversibilità degli effetti farmacodinamici di apixaban, come dimostrato dai cambiamenti nel test di generazione della trombina, è stata evidente alla fine dell'infusione ed ha raggiunto i valori basali entro 4 ore successive all'inizio di una infusione di 30 minuti di un CCP a 4 fattori in soggetti sani. Tuttavia, non c'è nessuna esperienza clinica con l'uso di CCP a 4 fattori per fermare il sanguinamento nei soggetti che hanno ricevuto apixaban. Ad oggi non c'è nessuna esperienza con l'uso del fattore VIIa ricombinante nei soggetti trattati con apixaban. Si potrebbe considerare e titolare un nuovo dosaggio del fattore VIIa ricombinante, in base al miglioramento del sanguinamento.

Sulla base della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere presa in considerazione la consultazione di un esperto della coagulazione.

Quando una dose singola di apixaban da 5 mg è stata somministrata per via orale, nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), l'emodialisi ha diminuito l'AUC di apixaban del 14%. Pertanto, è improbabile che l'emodialisi sia un metodo di gestione efficace del sovradosaggio di apixaban.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa, codice ATC: B01AF02

#### Meccanismo d'azione

Apixaban è un potente inibitore orale, reversibile, diretto e altamente selettivo del sito attivo del fattore Xa. Non ha bisogno dell'antitrombina III per esercitare l'attività antitrombotica. Apixaban inibisce il fattore Xa libero e legato al coagulo, e l'attività della protrombinasi. Apixaban non ha effetti diretti sull'aggregazione piastrinica, ma inibisce indirettamente l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina. Con l'inibizione del fattore Xa, apixaban previene la generazione della trombina e lo sviluppo del trombo. Gli studi preclinici di apixaban nei modelli animali hanno dimostrato efficacia antitrombotica nella prevenzione della trombosi arteriosa e venosa a dosi che preservavano l'emostasi.

#### Effetti farmacodinamici



Gli effetti farmacodinamici di apixaban riflettono il meccanismo d'azione (inibizione del FXa). Come conseguenza dell'inibizione del FXa, apixaban prolunga i test di coagulazione quali il tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Le modifiche osservate in questi test di coagulazione alle dosi terapeutiche previste sono di lieve entità e soggette ad un alto grado di variabilità. Questi test non sono raccomandati per valutare gli effetti farmacodinamici di apixaban. Nel test di generazione della trombina, apixaban ha ridotto il potenziale endogeno di trombina, una misura della generazione di trombina nel plasma umano.

Apixaban dimostra inoltre attività anti-fattore Xa come evidenziato dalla riduzione dell'attività enzimatica del Fattore Xa in molteplici kit commerciali anti-fattore Xa, tuttavia i risultati tra i kit differiscono. Dagli studi clinici sono disponibili solo dati per il metodo cromogenico Rotachrom® Heparin. L'attività anti-fattore Xa esibisce uno stretto rapporto lineare diretto con la concentrazione plasmatica di apixaban, raggiungendo i valori massimi al momento delle concentrazioni di picco plasmatico di apixaban. Il rapporto tra la concentrazione plasmatica di apixaban e l'attività anti-fattore Xa è approssimativamente lineare per un ampio spettro di dosi di apixaban.

La tabella 3 di seguito mostra l'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per ogni indicazione. Nei pazienti che assumono apixaban per la prevenzione del TEV a seguito di intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livelli al picco ed a valle inferiore a 1,6 volte. Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che assumono apixaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livelli al picco ed a valle inferiore a 1,7 volte. Nei pazienti che assumono apixaban per il trattamento della TVP e della EP o per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livelli al picco ed a valle inferiore a 2,2 volte.

**Tabella 3: Esposizione ad apixaban attesa allo steady-state ed attività anti-Fattore Xa**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL)</b>
Mediana [5°; 95°percentile]				
<i>Prevenzione del TEV: chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca o del ginocchio</i>				
2,5 mg due volte al giorno	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica: FANV</i>				
2,5 mg due volte al giorno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg due volte al giorno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</i>				
2,5 mg due volte al giorno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg due volte al giorno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Dose aggiustata per popolazione secondo 2 dei 3 criteri di riduzione della dose nello studio ARISTOTLE.

Sebbene il trattamento con apixaban non richieda un monitoraggio routinario dell'esposizione, un dosaggio quantitativo calibrato anti-FXa può essere utile in circostanze eccezionali nelle quali conoscere l'esposizione all'apixaban può aiutare a supportare le decisioni cliniche, per esempio sovradosaggio e chirurgia d'emergenza.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Prevenzione del TEV (pTEV): intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio

Il programma clinico di apixaban è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi in un'ampio spettro di pazienti adulti sottoposti a sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio. In totale, 8.464 pazienti sono stati randomizzati in due studi pilota, multinazionali in doppio cieco, di confronto tra apixaban 2,5 mg somministrato per via orale due volte al giorno (4.236 pazienti) e enoxaparina 40 mg una volta al giorno (4.228 pazienti). Inclusi in questo totale c'erano 1.262 pazienti (618 nel gruppo con apixaban) di 75 anni o più, 1.004 pazienti (499 nel gruppo con apixaban) con peso corporeo basso ( $\leq 60$  kg), 1.495 pazienti (743 nel gruppo con apixaban) con  $IMC \geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, e 415 pazienti (203 nel gruppo con apixaban) con compromissione renale moderata.

Lo studio ADVANCE-3 comprendeva 5.407 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva dell'anca, e lo studio ADVANCE-2 comprendeva 3.057 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva del ginocchio. I soggetti hanno ricevuto o apixaban 2,5 mg somministrati per via orale due volte al giorno (per os bid) o enoxaparina 40 mg somministrati per via sottocutanea una volta al giorno (sc od). La prima dose di apixaban è stata somministrata da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico, mentre l'enoxaparina è stata iniziata da 9 a 15 ore prima dell'intervento. Sia apixaban sia enoxaparina sono stati somministrati per 32-38 giorni nello studio ADVANCE-3 e per 10-14 giorni nello studio ADVANCE-2.

Sulla base della storia clinica dei pazienti nella popolazione in studio dell'ADVANCE-3 e ADVANCE-2 (8.464 pazienti), il 46% aveva ipertensione, il 10% aveva iperlipidemia, il 9% aveva diabete, ed l'8% aveva coronaropatia.

Nella chirurgia elettiva di sostituzione sia dell'anca sia del ginocchio, apixaban ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto a enoxaparina per l'endpoint primario, costituito dall'insieme di eventi TEV/decessi per qualunque causa, e per l'endpoint TEV maggiore, costituito dall'insieme di TVP prossimale, embolia polmonare (EP) non fatale, e decesso correlato a TEV, (vedere Tabella 4).

**Tabella 4: risultati di efficacia degli studi pilota di fase III**

Studio	ADVANCE-3 (anca)			ADVANCE-2 (ginocchio)		
	Apixaban 2,5 mg per os due volte al giorno 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una volta al giorno 35 ± 3 d	p-value	Apixaban 2,5 mg per os due volte al giorno 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una volta al giorno 12 ± 2 d	p-value
Totale eventi TEV/decessi per qualunque causa						
Numero di eventi/soggetti	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,000 1	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Tasso degli eventi				0,62 (0,51; 0,74)		
Rischio relativo 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)					
TEV maggiore						
Numero di eventi/soggetti	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Tasso degli eventi				0,50 (0,26; 0,97)		
Rischio relativo 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)					

Gli endpoint di sicurezza di sanguinamento maggiore, l'insieme di sanguinamento maggiore e di sanguinamento CRNM, e di tutti i sanguinamenti hanno mostrato tassi simili per i pazienti trattati con apixaban 2,5 mg rispetto a enoxaparina 40 mg (vedere Tabella 5). Tutti i parametri di sanguinamento includevano il sanguinamento al sito chirurgico.

**Tabella 5: risultati sul sanguinamento degli studi pilota di fase III\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg per os due volte al giorno 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una volta al giorno 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg per os due volte al giorno 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una volta al giorno 12 ± 2 d
Tutti i trattati	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
<b>Periodo di trattamento<sup>1</sup></b>				
Maggiore	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatale	0	0	0	0
Maggiore+CRN M	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Tutti	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Periodo di trattamento post-chirurgia<sup>2</sup></b>				
Maggiore	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatale	0	0	0	0
Maggiore+CRN M	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Tutti	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Tutti i parametri di sanguinamento includevano i sanguinamenti al sito chirurgico

<sup>1</sup> Include gli eventi avvenuti dopo la prima dose di enoxaparina (pre-chirurgia)

<sup>2</sup> Include gli eventi avvenuti dopo la prima dose di apixaban (post-chirurgia)

Negli studi clinici di fase II e fase III nella chirurgia elettiva sostitutiva dell'anca e del ginocchio le incidenze totali delle reazioni avverse di sanguinamento, anemia e alterazioni delle transaminasi (p. es. i livelli di ALT) sono state numericamente inferiori nei pazienti trattati con apixaban rispetto all'enoxaparina.

Nello studio clinico sulla chirurgia di sostituzione del ginocchio, durante il periodo di trattamento previsto, nel braccio apixaban sono stati diagnosticati 4 casi di EP, rispetto a nessun caso nel braccio con enoxaparina. Non è possibile fornire alcuna spiegazione per questo maggior numero di casi di EP.

#### Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

Un totale di 23.799 pazienti sono stati randomizzati nel programma clinico (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) che includeva 11.927 randomizzati ad apixaban. Il programma è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) ed uno o più fattori di rischio aggiuntivi quali:

- precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)
- età ≥ 75 anni
- ipertensione
- diabete mellito
- insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA ≥ II)

#### Studio ARISTOTLE

Nello studio ARISTOTLE un totale di 18.201 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento in doppio cieco con 5 mg di apixaban due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [4,7%], vedere paragrafo 4.2) o warfarin (intervallo target INR 2,0-3,0); i pazienti sono stati esposti al principio attivo in studio in media per 20 mesi. L'età media era di 69,1 anni, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2,1 ed il 18,9% dei pazienti aveva avuto un precedente ictus o un TIA.

Nello studio, apixaban ha raggiunto, rispetto al warfarin, una superiorità statisticamente significativa nell'obiettivo primario di prevenzione dell'ictus (emorragico o ischemico) e dell'embolia sistemica (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9.120 n (%/anno)</b>	<b>Warfarin N=9.081 n (%/anno)</b>	<b>Hazard ratio (95% IC)</b>	<b>p-value</b>
Ictus o embolia sistemica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66;0,95)	0,0114
Ictus				
Ischemico o non specificato	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74;1,13)	
Emorragico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35;0,75)	
Embolia sistemica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44;1,75)	

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale mediana di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) è stata del 66%.

Apixaban ha mostrato una riduzione dell'ictus e dell'embolia sistemica rispetto a warfarin tra i diversi livelli per centro di TTR; entro il quartile più alto di TTR correlato al centro, l'hazard ratio per apixaban vs warfarin è stato 0,73 (95% IC, 0,38; 1,40).

L'obiettivo secondario di sanguinamento maggiore e di mortalità da tutte le cause è stato testato in una strategia gerarchica pre-specificata per controllare nello studio l'errore globale di tipo 1. Superiorità statisticamente significativa è stata raggiunta anche negli obiettivi chiave secondari sia di sanguinamento maggiore sia da mortalità da tutte le cause (vedere Tabella 7). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

**Tabella 7: obiettivi secondari nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N = 9.088 n (%/anno)</b>	<b>Warfarin N = 9.052 n (%/anno)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Risultati sanguinamento</b>				
Maggiore*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60;0,80)	< 0,0001
Fatale	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranico	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maggiore + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61;0,75)	< 0,0001
Tutti	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68;0,75)	< 0,0001
<b>Altri obiettivi</b>				
Mortalità da tutte le cause	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80;1,00)	0,0465
Infarto miocardico	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66;1,17)	

\*Sanguinamento maggiore definito secondo i criteri della Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi (ISTH).

Nello studio ARISTOTLE, la percentuale di interruzione complessiva dovuta a reazioni avverse è stata dell'1,8% per apixaban e del 2,6% per warfarin.

I risultati di efficacia per sottogruppi pre-specificati, inclusi punteggio CHADS<sub>2</sub>, età, peso corporeo, sesso, stato della funzione renale, precedente ictus o TIA e diabete sono stati coerenti con i risultati di efficacia primaria per la popolazione complessiva studiata nello studio.

L'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali maggiori ISTH (inclusi sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, inferiore e rettale) sono stati dello 0,76%/anno con apixaban e dello 0,86%/anno con warfarin.

I risultati di sanguinamento maggiore per sottogruppi pre-specificati, inclusi punteggio CHADS<sub>2</sub>, età, peso corporeo, sesso, stato della funzione renale, precedente ictus o TIA e diabete sono stati coerenti con i risultati di efficacia primaria per la popolazione complessiva studiata nello studio.

### Studio AVERROES

Nello studio AVERROES un totale di 5.598 pazienti considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), o 324 mg (6,6%) a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al principio attivo in studio in media per 14 mesi. L'età media era di 69,9 anni, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2,0 ed il 13,6% dei pazienti aveva avuto un precedente ictus o un TIA.

Nello studio AVERROES, le ragioni comuni per la non eleggibilità a terapia con AVK includevano impossibilità/improbabilità di ottenere un INR agli intervalli richiesti (42,6%), rifiuto del paziente del trattamento con AVK (37,4%), punteggio CHADS<sub>2</sub> = 1, AVK non raccomandato dal medico (21,3%), non affidabilità del paziente nel seguire le istruzioni sull'assunzione del medicinale AVK (15,0%), e difficoltà/difficoltà attesa nel contattare il paziente in caso di una modifica urgente della dose (11,7%).

AVERROES è stato interrotto precocemente sulla base di una raccomandazione del Comitato indipendente di Monitoraggio dei Dati a causa di una chiara evidenza della riduzione di ictus ed embolia sistemica con un profilo di sicurezza accettabile.

Nello studio AVERROES il tasso di interruzione complessivo dovuto alle reazioni avverse è stato dell'1,5% per apixaban e dell'1,3% per ASA.

Nello studio, apixaban ha raggiunto, rispetto ad ASA, una superiorità statisticamente significativa nell'obiettivo primario di prevenzione dell'ictus (emorragico, ischemico o non specificato) o dell'embolia sistemica (vedere Tabella 8).

**Tabella 8: principali risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2.807 n (%/anno)</b>	<b>ASA N = 2.791 n (%/anno)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
Ictus o embolia sistemica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32;0,62)	< 0,0001
Ictus				
Ischemico o non specificato	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31;0,63)	
Emorragico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24;1,88)	
Embolia sistemica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03;0,68)	
Ictus, embolia sistemica, IM o morte vascolare**†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53;0,83)	0,003
Infarto miocardico	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50;1,48)	
Morte vascolare	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65;1,17)	
Mortalità da tutte le cause†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62;1,02)	0,068

\* Valutato mediante una strategia di analisi sequenziale disegnata per controllare nello studio l'errore complessivo di tipo I.

† Obiettivo secondario.

Tra apixaban e ASA non ci sono state differenze statisticamente significative nell'incidenza di sanguinamento maggiore (vedere Tabella 9).

**Tabella 9: Eventi di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2.798 n (%/anno)</b>	<b>ASA N = 2.780 n (%/anno)</b>	<b>Hazard Ratio (95%IC)</b>	<b>p-value</b>
Maggiore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96;2,45)	0,0716
Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracranico, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Maggiore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07;1,78)	0,0144
Tutti	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10;1,53)	0,0017

\* Sanguinamento maggiore definito secondo i criteri della Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi (ISTH).

† Non maggiore clinicamente rilevante

#### Pazienti FANV con ACS e/o sottoposti a PCI

AUGUSTUS, uno studio a disegno fattoriale 2 per 2 in aperto, randomizzato, controllato, ha arruolato 4614 pazienti con FANV che avevano una ACS (43%) e/o erano stati sottoposti a PCI (56%). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di base con un inibitore P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescritto secondo gli standard di cura locali.

I pazienti sono stati randomizzati fino a 14 giorni dopo l'ACS e/o PCI ad apixaban 5 mg due volte al giorno (2,5 mg due volte al giorno se erano soddisfatti due o più criteri di riduzione della dose; il 4,2% ha ricevuto una dose più bassa) o VKA o ad ASA (81 mg una volta al giorno) o placebo. L'età media era di 69,9 anni, il 94% dei pazienti randomizzati aveva un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2 ed il 47% aveva un punteggio HAS-BLED > 3. Per i pazienti randomizzati a VKA, la percentuale di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) era del 56%, con il 32% del tempo al di sotto del TTR e il 12% al di sopra del TTR.

L'obiettivo primario di AUGUSTUS era valutare la sicurezza, con un endpoint primario di sanguinamento maggiore o CRNM ISTH. Nel confronto tra apixaban e VKA, l'endpoint primario di sicurezza del sanguinamento maggiore o CRNM ISTH al mese 6 si è verificato in 241 (10,5%) e 332 (14,7%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente (HR = 0,69, 95% IC: 0,58, 0,82; p bilaterale < 0,0001 per la non inferiorità e p < 0,0001 per la superiorità). Per i VKA, ulteriori analisi usando sottogruppi per TTR hanno mostrato che il più alto tasso di sanguinamento era associato al quartile più basso di TTR. Il tasso di sanguinamento era simile tra apixaban e il quartile più alto di TTR.

Nel confronto tra ASA e placebo, l'endpoint primario di sicurezza del sanguinamento maggiore o CRNM ISTH al mese 6 si è verificato in 367 (16,1%) e 204 (9,0%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente (HR = 1,88, 95% IC: 1,58, 2,23; p bilaterale < 0,0001).

In particolare, nei pazienti trattati con apixaban, si sono verificati sanguinamenti maggiori o CRNM in 157 (13,7%) e 84 (7,4%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente. Nei pazienti trattati con VKA, emorragie maggiori o CRNM si sono verificate in 208 (18,5%) e 122 (10,8%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente.

Altri effetti del trattamento sono stati valutati come obiettivo secondario dello studio, con endpoint compositi.

Nel confronto tra apixaban e VKA, l'endpoint composito di morte o ri-ospedalizzazione si è verificato in 541 (23,5%) e 632 (27,4%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente.

L'endpoint composito di morte o evento ischemico (ictus, infarto del miocardio, trombosi dello stent o rivascolarizzazione urgente) si è verificato in 170 (7,4%) e 182 (7,9%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente.

Nel confronto di ASA verso placebo, l'endpoint composito di morte o ri-ospedalizzazione si è verificato in 604 (26,2%) e 569 (24,7%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente. L'endpoint composito di morte o evento ischemico (ictus, infarto del miocardio, trombosi dello stent o rivascolarizzazione urgente) si è verificato in 163 (7,1%) e 189 (8,2%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente.

### Pazienti sottoposti a cardioversione

EMANATE, uno studio multicentrico in aperto, ha arruolato 1500 pazienti naïve alla terapia anticoagulante orale o trattati da meno di 48 ore, e per i quali era pianificata la cardioversione per FANV. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 ad apixaban o ad eparina e/o VKA per la prevenzione di eventi cardiovascolari. La cardioversione elettrica e/o farmacologica è stata condotta dopo almeno 5 dosi di apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati (vedere paragrafo 4.2)) o almeno 2 ore dopo una dose di carico di 10 mg (o 5 mg di dose di carico in pazienti selezionati (vedere paragrafo 4.2)) se era necessaria una cardioversione anticipata. Nel gruppo apixaban, 342 pazienti hanno ricevuto una dose di carico (331 pazienti hanno ricevuto la dose da 10 mg e 11 pazienti hanno ricevuto la dose da 5 mg).

Non si sono verificati casi di ictus (0%) nel gruppo apixaban (n = 753) e si sono verificati 6 casi (0,80%) di ictus nel gruppo eparina e/o VKA (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). La morte per tutte le cause si è verificata in 2 pazienti (0,27%) nel gruppo apixaban e 1 paziente (0,13%) nel gruppo eparina e/o VKA. Non sono stati segnalati eventi di embolia sistemica.

Eventi di sanguinamento maggiore e sanguinamento CRNM si sono verificati rispettivamente in 3 (0,41%) e 11 (1,50%) pazienti nel gruppo apixaban, rispetto a 6 (0,83%) e 13 (1,80%) pazienti nel gruppo eparina e/o VKA.

Questo studio esplorativo ha mostrato efficacia e sicurezza comparabili tra i due gruppi di trattamento apixaban ed eparina e/o VKA nel contesto della cardioversione.

### Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)

Il programma clinico (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparina/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nel trattamento della TVP ed/o EP (AMPLIFY), e dell'estensione della terapia per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP dopo 6-12 mesi di trattamento anticoagulante per TVP ed/o EP (AMPLIFY-EXT). Entrambi gli studi erano multinazionali, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, in pazienti con TVP prossimale sintomatica o EP sintomatica. Tutti gli endpoint chiave di efficacia e sicurezza sono stati aggiudicati come tali, in cieco, da un comitato indipendente.

### Studio AMPLIFY

Nello studio AMPLIFY un totale di 5.395 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 10 mg due volte al giorno per via orale per 7 giorni seguito da apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale per 6 mesi, o enoxaparina 1 mg/kg due volte al giorno per via sottocutanea per almeno 5 giorni (fino a INR  $\geq$  2) e warfarin (INR target nell'intervallo 2,0-3,0) per via orale per 6 mesi.

L'età media era 56,9 anni e l'89,8% dei pazienti randomizzati aveva avuto eventi di TEV non provocati.

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media di tempo nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stata del 60,9. Apixaban ha mostrato una riduzione nelle recidive di TEV sintomatico o di morte correlata a TEV tra i diversi livelli per centro di TTR; entro il quartile più alto di TTR correlato al centro, il rischio relativo per apixaban vs enoxaparina/warfarin è stato 0,79 (95% CI; 0,39; 1,61).

Nello studio, apixaban ha mostrato di essere non inferiore ad enoxaparina/warfarin nell'endpoint primario combinato di TEV ricorrenti sintomatici (TVP non fatale o EP non fatale) o morte correlata a TEV aggiudicati (vedere Tabella 10).

**Tabella 10: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoxaparina/Warfarin N=2.635 n (%)</b>	<b>Rischio relativo (95% CI)</b>
TEV o morte correlata a TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Morte correlata a TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o morte da tutte le cause	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61;1,08)
TEV o morte correlata a CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57;1,11)
TEV, morte correlata a TEV o sanguinamento maggiore	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47;0,83)

\* Non inferiore rispetto a enoxaparina/warfarin (p-value <0,0001)

L'efficacia di apixaban nel trattamento iniziale del TEV è stata coerente tra i pazienti trattati per l'EP [Rischio Relativo 0,9; 95% IC (0,5; 1,6)] o la TVP [Rischio Relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. L'efficacia tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, indice di massa corporea (BMI), funzione renale, estensione dell'indice EP, sito del trombo di TVP, ed uso precedente di eparina per via parenterale, è stata generalmente coerente.

L'endpoint di sicurezza primario era il sanguinamento maggiore. Nello studio, apixaban è stato significativamente superiore ad enoxaparina/warfarin nell'endpoint di sicurezza primario [Rischio Relativo 0,31; 95% intervallo di confidenza (0,17; 0,55), p-value <0,0001] (vedere Tabella 11).

**Tabella 11: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2.676 n (%)</b>	<b>Enoxaparina/ Warfarin N=2.689 n (%)</b>	<b>Rischio relativo (95% CI)</b>
Maggiore	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17;0,55)
Maggiore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36;0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54;0,70)
Tutti	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53;0,66)

Il sanguinamento maggiore e il sanguinamento CRNM in qualsiasi sito anatomico aggiudicati erano generalmente più bassi nel gruppo apixaban rispetto a quelli nel gruppo enoxaparina/warfarin. Il sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH, si è verificato in 6 pazienti (0,2%) trattati con apixaban ed in 17 (0,6%) pazienti trattati con enoxaparina/warfarin.



### Studio AMPLIFY-EXT

Nello studio AMPLIFY-EXT un totale di 2.482 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 2,5 mg due volte al giorno, per via orale, apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale, o placebo per 12 mesi dopo aver completato da 6 a 12 mesi di trattamento iniziale anticoagulante. Di questi 836 pazienti (33,7%) hanno partecipato all'arruolamento nello studio AMPLIFY prima dell'arruolamento nello studio AMPLIFY-EXT.

L'età media era 56,7 anni ed il 91,7% dei pazienti randomizzati aveva avuto eventi di TEV non provocati.

Nello studio, entrambe le dosi di apixaban sono state statisticamente superiori al placebo nell'endpoint primario di TEV sintomatica ricorrente (TVP non fatale o EP non fatale) o morte da tutte le cause (vedere Tabella 12).

**Tabella 12: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY-EXT**

	Apixaban		Placebo	Rischio relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
TEV ricorrente o morte da tutte le cause	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Morte da tutte le cause	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV ricorrente TEV o morte correlata a TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV ricorrente o morte correlata a CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP Non fatale <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP non fatale <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Morte correlata a TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup>p-value < 0,0001

\* Per i pazienti con più di un evento contribuente all'endpoint composito è stato riportato solo il primo evento (ad esempio se un soggetto ha riportato TVP e poi anche EP, è stata riportata solo la TVP)

<sup>†</sup> Singoli soggetti possono riportare più di un evento ed essere rappresentati in entrambe le classificazioni

L'efficacia di apixaban nel prevenire le recidive di TEV è stata mantenuta tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, BMI e funzione renale.

L'endpoint di sicurezza primario era il sanguinamento maggiore durante il periodo di trattamento. Nello studio, l'incidenza di sanguinamento maggiore per entrambe le dosi di apixaban non è stata statisticamente diversa dal placebo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamento maggiore + CRNM, minore, e di tutti i sanguinamenti tra i gruppi di trattamento apixaban 2,5 mg due volte al giorno e quelli placebo (vedere Tabella 13).

**Tabella 13: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY-EXT**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Rischio relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
		n (%)			
Maggiore	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Maggiore + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minore	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Tutti	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Il sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH aggiudicato, si è verificato in 1 paziente (0,1%) trattato con apixaban 5 mg due volte al giorno, in nessun paziente trattato con apixaban 2,5 mg due volte al giorno ed in 1 (0,1%) paziente trattato con placebo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eliquis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'embolismo venoso e arterioso e nella trombosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di apixaban è di circa il 50% per dosi fino a 10 mg. Apixaban è rapidamente assorbito con concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) che si riscontrano da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della compressa. L'assunzione con il cibo non influisce sull'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban alla dose di 10 mg. Apixaban può essere assunto indipendentemente dal cibo.

Apixaban dimostra farmacocinetiche lineari con aumenti proporzionali alla dose nell'esposizione per dosi orali fino a 10 mg. A dosi  $\geq 25$  mg apixaban mostra un assorbimento limitato dalla dissoluzione, con una diminuzione della biodisponibilità. I parametri di esposizione all'apixaban mostrano una variabilità da bassa a moderata, che si riflette in una variabilità di circa il 20% CV e circa il 30% CV, nello stesso soggetto e tra soggetti diversi, rispettivamente.

Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban come 2 compresse da 5 mg frantumate e sospese in 30 mL di acqua, l'esposizione è stata paragonabile a quella di una somministrazione orale di 2 compresse intere da 5 mg. Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban come 2 compresse da 5 mg frantumate con 30 g di purea di mela, la  $C_{max}$  e l'AUC sono risultate del 21% e del 16% inferiori, rispettivamente, quando comparate alla somministrazione di 2 compresse intere da 5 mg. La riduzione dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante.

Dopo somministrazione di una compressa frantumata di apixaban da 5 mg, sospesa in 60 mL di G5W e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg compressa.

Data la prevedibilità del profilo farmacocinetico dose-proporzionale di apixaban, i risultati di biodisponibilità derivanti dagli studi condotti, sono applicabili a più basse dosi di apixaban.

### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è di circa l'87%. Il volume di distribuzione ( $V_{ss}$ ) è circa 21 litri.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Apixaban ha molteplici vie di eliminazione. Della dose di apixaban somministrata nell'uomo, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. L'escrezione renale di apixaban rappresenta circa il 27% della clearance totale. Negli studi clinici e non clinici ulteriori contributi osservati sono stati l'escrezione biliare e quella intestinale diretta, rispettivamente.

Apixaban ha una clearance totale di circa 3,3 L/h e un'emivita di circa 12 ore.

La O-demetilazione e l'idrossilazione al 3-ossopiperidinil sono i siti principali di biotrasformazione. Apixaban è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A4/5 con contributi minori da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, e 2J2. Apixaban immodificato è il maggior componente principio attivo correlato presente nel plasma umano, senza metaboliti attivi in circolazione. Apixaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP).

### Anziani

I pazienti anziani (oltre i 65 anni) hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate dei pazienti più giovani, con dei valori medi di AUC di circa il 32% più alti e nessuna differenza nella  $C_{max}$ .

### Compromissione renale

Non si è osservato alcun impatto della compromissione della funzionalità renale sul picco plasmatico di apixaban. C'è stato un aumento dell'esposizione ad apixaban correlato ad una diminuzione della funzionalità renale, valutato tramite misurazione della clearance della creatinina. Negli individui con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 51-80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min) e severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di apixaban (AUC) sono aumentate rispettivamente del 16, 29, e 44%, rispetto ai soggetti con clearance della creatinina normale. La compromissione renale non ha avuto effetti evidenti sul rapporto tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e l'attività anti-fattore Xa.

Nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), quando una dose singola di apixaban da 5 mg è stata somministrata immediatamente dopo l'emodialisi, l'AUC di apixaban è aumentata del 36%, rispetto a quella osservata nei soggetti con funzionalità renale normale. L'emodialisi iniziata due ore dopo la somministrazione di una dose singola di apixaban da 5 mg, ha diminuito l'AUC di apixaban del 14% nei soggetti con ESRD, il che corrisponde ad una clearance di dialisi di apixaban di 18 mL/min. Pertanto, è improbabile che l'emodialisi sia un metodo di gestione efficace del sovradosaggio di apixaban.

### Compromissione epatica

In uno studio di confronto tra 8 pazienti con compromissione epatica lieve, punteggio 5 (n = 6) e punteggio 6 (n = 2) della scala Child-Pugh A, e 8 pazienti con compromissione epatica moderata,

punteggio 7 (n = 6), e punteggio 8 (n = 2) della scala Child-Pugh B, rispetto a 16 soggetti sani di controllo, le farmacocinetiche e farmacodinamiche di apixaban in dose singola da 5 mg non sono risultate alterate nei pazienti con compromissione epatica. Le modifiche dell'attività anti-Fattore Xa e dell'INR sono risultate paragonabili tra i soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata e i soggetti sani.

### Sesso

L'esposizione all'apixaban è risultata approssimativamente del 18% più alta nelle donne rispetto agli uomini.

### Origine etnica e razza

I risultati di tutti gli studi di fase I non hanno mostrato differenze individuabili delle farmacocinetiche di apixaban tra soggetti bianchi/caucasici, asiatici e neri/afro-americani. I risultati di un'analisi della farmacocinetica in pazienti che hanno ricevuto apixaban sono stati generalmente coerenti con i risultati della fase I.

### Peso corporeo

Rispetto all'esposizione all'apixaban in soggetti con peso corporeo da 65 a 85 kg, un peso corporeo > 120 kg è stato associato a un'esposizione di circa il 30% inferiore e un peso corporeo < 50 kg è stato associato a un'esposizione di circa il 30% più elevata.

### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e i vari endpoints PD (attività anti-fattore Xa, INR, PT, aPTT) è stato valutato dopo somministrazione di un ampio spettro di dosi (0,5 – 50 mg). Il rapporto tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e l'attività anti-Fattore Xa è stato illustrato al meglio da un modello lineare. Il rapporto PK/PD osservato nei pazienti è risultato in linea con quello stabilito nei soggetti sani.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, fertilità, sviluppo embrio-fetale e tossicità su animali giovani, non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Negli studi di tossicità a dose ripetuta gli effetti maggiori osservati sono stati quelli correlati all'azione farmacodinamica di apixaban sui parametri della coagulazione ematica. Negli studi di tossicità è stata riscontrata una tendenza all'aumento del sanguinamento da lieve a nulla. Tuttavia, poichè questo può essere dovuto ad una minore sensibilità della specie non-clinica rispetto all'uomo, questo risultato deve essere interpretato con cautela quando viene estrapolato all'uomo.

Nel latte di ratto è stato riscontrato un rapporto elevato tra latte e plasma materno ( $C_{max}$  circa 8, AUC circa 30), probabilmente dovuto al trasporto attivo nel latte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica

Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (E464)  
Titanio biossido (E171)  
Triacetina  
Ossido di ferro giallo (E172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio-PVC/PVdC. Astucci da 10, 20, 60, 168 e 200 compresse rivestite con film.  
Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 60x1 e 100x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 18 maggio 2011  
Data del rinnovo più recente: 11 gennaio 2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 102,9 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Compresse ovali (9,73 mm x 5,16 mm), di colore rosa, con impresso su un lato 894 e sull'altro 5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età  $\geq 75$  anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA  $\geq$  II).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (vedere paragrafo 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabili).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

La dose raccomandata di apixaban è 5 mg due volte al giorno per via orale.

#### *Riduzione della dose*

La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti con FANV ed almeno due delle seguenti caratteristiche: età  $\geq 80$  anni, peso corporeo  $\leq 60$  kg o creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/L).

La terapia deve essere continuata a lungo termine.

#### Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)

La dose raccomandata di apixaban per il trattamento della TVP acuta e per il trattamento della EP è 10 mg, per via orale, due volte al giorno, per i primi 7 giorni seguiti da 5 mg, per via orale, due volte al giorno. In accordo alle linee guida mediche disponibili, il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitorio (come ad esempio recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione).

La dose raccomandata di apixaban per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP è 2,5 mg, per via orale, due volte al giorno. Quando la prevenzione delle recidive di TVP ed EP è indicata, la dose giornaliera di 2,5 mg, 2 volte al giorno, deve essere iniziata dopo il completamento di sei mesi di trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno o con un altro anticoagulante, come indicato di seguito nella Tabella 1 (vedere anche paragrafo 5.1)

**Tabella 1: raccomandazione della dose (tTEV)**

	Schema posologico	Dose massima giornaliera
Trattamento della TVP o della EP	10 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni	20 mg
	seguiti da 5 mg due volte al giorno	10 mg
Prevenzione delle recidive di TVP e/o EP a seguito del completamento di 6 mesi di trattamento per TVP o EP	2,5 mg due volte al giorno	5 mg

La durata complessiva della terapia deve essere personalizzata dopo una attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Eliquis immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno come in precedenza.

#### Switching

Il passaggio da una terapia con anticoagulanti parenterali ad Eliquis (e viceversa) può essere effettuato nel momento in cui è prevista la dose successiva (vedere paragrafo 4.5). Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente.

#### Passaggio da una terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ad Eliquis

Quando i pazienti passano da una terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) ad Eliquis, la terapia con warfarin o con altri AVK deve essere interrotta ed Eliquis deve essere iniziato quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è < 2.

#### Passaggio da Eliquis ad una terapia con AVK

Quando i pazienti passano da Eliquis ad una terapia con gli antagonisti della vitamina K, la somministrazione di Eliquis deve essere continuata per almeno due giorni dopo aver iniziato la terapia con AVK. Dopo 2 giorni di cosomministrazione di Eliquis e terapia con AVK deve essere effettuato un test INR prima della successiva dose programmata di Eliquis. La cosomministrazione di Eliquis e terapia AVK deve essere continuata fino a quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $\geq 2$ .

#### Anziani

tTEV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

FANV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata, si applicano le seguenti raccomandazioni:

- per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV), non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).
- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/L) associata ad una età  $\geq 80$  anni o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg, è



necessaria una riduzione della dose come descritto sopra. In assenza di un altro criterio per la riduzione della dose (età, peso corporeo) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) si applicano le seguenti raccomandazioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2):

- per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) apixaban deve essere usato con cautela;
- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV, i pazienti devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno.

In pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o in pazienti sottoposti a dialisi, non c'è esperienza clinica e pertanto l'uso di apixaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Eliquis è controindicato in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.3).

Non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con enzimi epatici elevati alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST) > 2 x ULN o bilirubina totale  $\geq$  1,5 x ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Eliquis deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Eliquis deve essere effettuato il test di funzionalità epatica.

#### Peso corporeo

tTEV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

FANV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

#### Sesso

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere (FANV)

I pazienti possono continuare l'uso di apixaban mentre sono sottoposti ad ablazione transcatetere (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

Apixaban può essere iniziato o continuato nei pazienti con FANV che possono richiedere cardioversione.

Per i pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, prima della cardioversione dovrebbe essere considerata l'esclusione della presenza di un trombo in atrio sinistro utilizzando un approccio guidato da esami di immagine (ad esempio, un'ecocardiografia transesofagea (TEE) o una scansione tomografica computerizzata (CT)), in conformità con le linee guida mediche correnti.

Per i pazienti che iniziano il trattamento con apixaban, devono essere somministrati 5 mg due volte al giorno per almeno 2,5 giorni (5 dosi singole) prima della cardioversione, per garantire un'adeguata terapia anticoagulante (vedere paragrafo 5.1). Il regime posologico deve essere ridotto a 2,5 mg di apixaban somministrati due volte al giorno per almeno 2,5 giorni (5 dosi singole) se il paziente

soddisfa i criteri per la riduzione della dose (vedere sopra i paragrafi *Riduzione della dose e Compromissione renale*).

Se la cardioversione è richiesta prima che possano essere somministrate 5 dosi di apixaban, deve essere somministrata una dose di carico di 10 mg, seguita da 5 mg due volte al giorno. Il regime posologico deve essere ridotto a una dose di carico di 5 mg seguita da 2,5 mg due volte al giorno se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose (vedere paragrafo *Riduzione della dose e Insufficienza renale*). La somministrazione della dose di carico deve essere data almeno 2 ore prima della cardioversione (vedere paragrafo 5.1).

Per tutti i pazienti sottoposti a cardioversione, prima della cardioversione dovrebbe essere richiesta al paziente la conferma che abbia assunto apixaban come prescritto. Nel decidere circa l'inizio e la durata del trattamento si dovrebbero prendere in considerazione le raccomandazioni delle linee guida stabilite per il trattamento anticoagulante in pazienti sottoposti a cardioversione.

*Pazienti con FANV e sindrome coronarica acuta (ACS) e/o intervento coronarico percutaneo (PCI)*  
Esiste un'esperienza limitata nel trattamento con apixaban alla dose raccomandata per i pazienti con FANV quando usato in associazione con agenti antiaggreganti piastrinici in pazienti con ACS e/o sottoposti a PCI dopo il raggiungimento dell'emostasi (vedere paragrafi 4.4, 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

##### Uso orale

Eliquis deve essere deglutito con acqua, con o senza cibo.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in acqua, o glucosio al 5% in acqua (G5W), o succo di mela o miscelate con purea di mela e somministrate immediatamente per via orale (vedere paragrafo 5.2). In alternativa, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in 60 mL di acqua o G5W e somministrate immediatamente attraverso un sondino nasogastrico (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Eliquis frantumate sono stabili in acqua, G5W, succo di mela e purea di mela fino a 4 ore.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sanguinamento clinicamente significativo in atto.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.2).
- Lesioni o condizioni considerate fattori di rischio significativo per sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante come ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze di cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF è somministrata durante un'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Rischio di emorragia

Come con altri anticoagulanti, i pazienti che assumono apixaban devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usarlo con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. Se si verifica un'emorragia severa, la somministrazione di apixaban deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Benchè il trattamento con apixaban non richieda un monitoraggio di routine del livello di esposizione, un dosaggio quantitativo calibrato anti-fattore Xa può essere utile in circostanze eccezionali quando la conoscenza del livello di esposizione ad apixaban può aiutare a supportare decisioni cliniche, ad esempio, sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (vedere paragrafo 5.1).

È disponibile un antidoto che contrasta l'attività anti-fattore Xa di apixaban.

### Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di apixaban con agenti antiaggreganti piastrinici aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Se i pazienti sono trattati in concomitanza con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, bisogna fare attenzione.

L'uso concomitante di apixaban, a seguito di intervento chirurgico, con altri inibitori dell'aggregazione piastrinica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti con fibrillazione atriale e condizioni che richiedono mono o doppia terapia antiaggregante, deve essere effettuata una attenta valutazione dei benefici potenziali rispetto ai potenziali rischi prima di associare tale terapia ad Eliquis.

In uno studio clinico condotto su pazienti con fibrillazione atriale, l'uso concomitante di ASA ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore con apixaban dall'1,8% per anno al 3,4% per anno ed ha aumentato il rischio di sanguinamento con warfarin dal 2,7% per anno al 4,6% per anno. L'uso concomitante con doppia terapia antiaggregante in questo studio clinico era limitato (2,1%) (vedere paragrafo 5.1).

Uno studio clinico ha arruolato pazienti con fibrillazione atriale con ACS e/o sottoposti a PCI e un periodo di trattamento con un inibitore P2Y12, con o senza ASA e anticoagulante orale (apixaban o VKA) pianificato per 6 mesi. L'uso concomitante di ASA ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore o CRNM (non maggiore clinicamente rilevante) ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) nei soggetti trattati con apixaban dal 16,4% all'anno al 33,1% all'anno (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico su pazienti ad alto-rischio post sindrome coronarica acuta senza fibrillazione atriale, caratterizzata da co-morbidity multiple cardiache e non cardiache, che ricevevano ASA o la combinazione di ASA e clopidogrel, è stato riportato un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore ISTH per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

### Utilizzo di agenti trombolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

L'esperienza sull'uso di agenti trombolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto in pazienti ai quali è somministrato apixaban, è molto limitata (vedere paragrafo 4.5).

### Pazienti con valvola cardiaca protesica

La sicurezza e l'efficacia di apixaban in pazienti con valvola cardiaca protesica, con o senza fibrillazione atriale, non sono state studiate. Pertanto, l'uso di apixaban in tale contesto non è raccomandato.

### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui apixaban, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC potrebbe essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

### Chirurgia e procedure invasive

Apixaban deve essere interrotto almeno 48 ore prima di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a rischio di sanguinamento moderato o alto. Questo include gli interventi per i quali non può essere esclusa una probabilità di sanguinamento clinicamente rilevante o per i quali il rischio di sanguinamento non sarebbe accettabile.

Apixaban deve essere interrotto almeno 24 ore prima di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a basso rischio di sanguinamento. Questo include gli interventi per i quali il rischio di sanguinamento atteso è minimo, non critico per la sua localizzazione o facilmente controllabile.

Se l'intervento o le procedure invasive non possono essere rimandate, deve essere esercitata la dovuta cautela, tenendo in considerazione un aumentato rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato con l'urgenza dell'intervento.

Dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, apixaban deve essere reiniziato il prima possibile a condizione che la situazione clinica lo permetta e che si sia stabilita una adeguata emostasi (per la cardioversione vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale, il trattamento con apixaban non necessita di essere interrotto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

### Interruzione temporanea

L'interruzione degli anticoagulanti, incluso apixaban, per sanguinamento in atto, intervento chirurgico elettivo, o procedure invasive espone i pazienti ad un aumentato rischio di trombosi. Pause nella terapia devono essere evitate e se l'anticoagulazione con apixaban deve essere temporaneamente interrotta per qualsiasi ragione, la terapia deve essere reiniziata il prima possibile.

### Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi od embolectomia polmonare

Apixaban non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, in quanto la sicurezza e l'efficacia di Eliquis in queste condizioni cliniche non sono state stabilite.

### Pazienti con cancro attivo

I pazienti con cancro attivo possono essere ad elevato rischio sia di tromboembolia venosa che di eventi di sanguinamento. Quando apixaban è considerato per il trattamento della TVP o dell'EP nei

pazienti con cancro attivo, deve essere effettuata una attenta valutazione dei benefici rispetto ai potenziali rischi (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Pazienti con compromissione renale

Dati clinici limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di apixaban in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) sono aumentate, il che può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Apixaban deve essere usato con cautela, in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min), per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV, i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min) e i pazienti con creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/l) associata ad una età  $\geq 80$  anni o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con clearance della creatinina  $< 15$  mL/min, o in pazienti sottoposti a dialisi, non c'è esperienza clinica e pertanto l'uso di apixaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Pazienti anziani

All'aumentare dell'età può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Anche la co-somministrazione di apixaban con ASA nei pazienti anziani deve essere usata con cautela a causa di un rischio potenzialmente più elevato di sanguinamento.

#### Peso corporeo

Un basso peso corporeo ( $< 60$  kg) può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti con compromissione epatica

Apixaban è controindicato in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.3).

Non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con enzimi epatici elevati ALT/AST  $> 2$  x ULN o bilirubina totale  $\geq 1,5$  x ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Apixaban deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2). Prima di iniziare il trattamento con apixaban deve essere effettuato il test di funzionalità epatica.

#### Interazione con gli inibitori sia del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) sia della glicoproteina-P (P-gp)

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con dei potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (p. es. ritonavir). Questi medicinali possono aumentare l'esposizione ad apixaban di 2 volte (vedere paragrafo 4.5), o più in presenza di fattori addizionali che aumentano l'esposizione ad apixaban (per es. compromissione renale severa).

#### Interazione con gli induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp

L'uso concomitante di apixaban con dei potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp (p. es.

rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione di circa il 50% dell'esposizione all'apixaban. In uno studio clinico in pazienti con fibrillazione atriale, con la somministrazione concomitante di apixaban e forti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp sono stati osservati una diminuzione dell'efficacia ed un rischio di sanguinamento più elevato, rispetto a quando apixaban è stato somministrato da solo.

Nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp si applicano le seguenti raccomandazioni (vedere paragrafo 4.5):

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, apixaban deve essere usato con cautela;
- per il trattamento della TVP ed il trattamento della EP, apixaban non deve essere usato in quanto l'efficacia potrebbe essere compromessa.

#### Parametri di laboratorio

Come previsto i test di coagulazione [es., tempo di protrombina (PT), INR e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)], sono influenzati dal meccanismo d'azione di apixaban. Le modifiche osservate in questi test di coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime e soggette ad un alto grado di variabilità (vedere paragrafo 5.1).

#### Informazioni sugli eccipienti

Eliquis contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di apixaban e di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno), un potente inibitore sia del CYP3A4 sia della P-gp, ha indotto un aumento di 2 volte dell'AUC media di apixaban e un aumento di 1,6 volte della  $C_{max}$  media di apixaban.

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con dei potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (p. es. ritonavir) (vedere paragrafo 4.4).

Ci si aspetta che i principi attivi che non sono considerati forti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (ad esempio amiodarone, claritromicina, diltiazem, fluconazolo, naprossene, chinidina, verapamil), aumentino le concentrazioni plasmatiche di apixaban in misura minore. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per apixaban in caso di terapia concomitante con agenti che non siano forti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp. Ad esempio, diltiazem (360 mg una volta al giorno), considerato un inibitore moderato del CYP3A4 e un inibitore debole della P-gp, ha indotto un aumento di 1,4 volte dell'AUC media di apixaban ed un aumento di 1,3 volte della  $C_{max}$ . Naprossene (500 mg in dose singola), un inibitore della P-gp ma non del CYP3A4, ha indotto un aumento di 1,5 e di 1,6 volte dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban, rispettivamente. Claritromicina (500 mg due volte al giorno), un inibitore della P-gp e un forte inibitore del CYP3A4, ha indotto un aumento di 1,6 e di 1,3 volte dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban, rispettivamente.

### Induttori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di apixaban e rifampicina, un potente induttore sia del CYP3A4 sia della P-gp ha indotto una diminuzione di circa il 54% e il 42% dell'AUC e della  $C_{max}$  medie di apixaban, rispettivamente. Anche l'uso concomitante di apixaban e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp (p.es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban. Non è necessario un aggiustamento della dose di apixaban durante la terapia concomitante con questi medicinali, tuttavia nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp, apixaban deve essere usato con cautela per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP. Apixaban non è raccomandato per il trattamento della TVP e della EP, nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp in quanto l'efficacia potrebbe essere compromessa (vedere paragrafo 4.4).

### Anticoagulanti, inibitori dell'aggregazione piastrinica, SSRI/SNRI e FANS

A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato tranne che in circostanze specifiche di switching della terapia con anticoagulante, quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF viene somministrata durante l'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.3).

A seguito della somministrazione di enoxaparina (40 mg in dose singola) in associazione ad apixaban (5 mg in dose singola) è stato osservato un effetto additivo sull'attività anti-fattore Xa.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche nei casi in cui apixaban è stato somministrato in concomitanza con ASA ad una dose di 325 mg una volta al giorno.

In studi clinici di Fase I, apixaban somministrato in concomitanza con clopidogrel (75 mg una volta al giorno), o con l'associazione di clopidogrel 75 mg e ASA 162 mg una volta al giorno, o con prasugrel (60 mg seguiti da 10 mg una volta al giorno) non ha mostrato un aumento rilevante del tempo di sanguinamento, o un'ulteriore inibizione dell'aggregazione piastrinica, rispetto alla somministrazione degli agenti antiaggreganti piastrinici senza apixaban. Gli aumenti nei test di coagulazione (PT, INR, e aPTT) sono stati in linea con gli effetti di apixaban da solo.

Naprossene (500 mg), un inibitore della P-gp, ha indotto un aumento di 1,5 e di 1,6 volte dell'AUC e della  $C_{max}$  medie di apixaban, rispettivamente. Un corrispondente aumento dei risultati dei test di coagulazione è stato osservato per apixaban. Non sono state osservate modifiche dell'effetto di naprossene sull'aggregazione piastrinica indotta dall'acido arachidonico, e non è stato osservato un prolungamento clinicamente rilevante del tempo di sanguinamento a seguito della somministrazione concomitante di apixaban e naprossene.

Nonostante questi risultati, possono esserci individui con una risposta farmacodinamica più pronunciata quando agenti antiaggreganti piastrinici sono co-somministrati con apixaban. Apixaban deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con SSRI/SNRI, FANS, ASA e/o inibitori del P2Y<sub>12</sub>, perché questi medicinali aumentano specificatamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

C'è un'esperienza limitata di co-somministrazione con altri inibitori dell'aggregazione piastrinica (come antagonisti del recettore GPIIb / IIIa, dipiridamolo, destrano o sulfpirazone) o agenti trombolitici. Poiché tali agenti aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di questi medicinali con apixaban non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

### Altre terapie concomitanti

Quando apixaban è stato somministrato in concomitanza con atenololo o famotidina, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative. La somministrazione concomitante di apixaban 10 mg con atenololo 100 mg non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di apixaban. Dopo somministrazione concomitante dei due medicinali, l'AUC e la  $C_{max}$  medie di apixaban erano più basse del 15% e del 18% rispetto a quando somministrato da solo. La somministrazione di apixaban 10 mg con famotidina 40 mg non ha avuto effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban.

#### Effetto di apixaban su altri medicinali

Gli studi *in vitro* su apixaban non hanno mostrato effetti inibitori sull'attività di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) a concentrazioni significativamente superiori alle concentrazioni di picco plasmatico osservate nei pazienti. Apixaban non ha provocato induzione di CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentrazione fino a  $20 \mu M$ . Pertanto, non si ritiene che apixaban possa alterare la clearance metabolica dei medicinali somministrati in concomitanza che siano metabolizzati da questi enzimi. Apixaban non è un inibitore significativo della P-gp.

In studi condotti su soggetti sani, come descritto qui di seguito, apixaban non ha alterato significativamente la farmacocinetica di digossina, naprossene o atenololo.

#### *Digossina*

La somministrazione concomitante di apixaban (20 mg una volta al giorno) e digossina (0,25 mg una volta al giorno), un substrato della P-gp, non ha avuto effetti sull'AUC o la  $C_{max}$  della digossina. Pertanto, apixaban non inibisce il trasporto del substrato mediato dalla P-gp.

#### *Naprossene*

La somministrazione concomitante di una dose singola di apixaban (10 mg) e naprossene (500 mg), un FANS usato comunemente, non ha avuto alcun effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  del naprossene.

#### *Atenololo*

La somministrazione concomitante di una dose singola di apixaban (10 mg) e atenololo (100 mg), un comune betabloccante, non ha alterato la farmacocinetica dell'atenololo.

#### Carbone attivo

La somministrazione di carbone attivo riduce l'esposizione ad apixaban (vedere paragrafo 4.9).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di apixaban nelle donne in gravidanza. Dagli studi condotti su animali non si evincono effetti nocivi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'utilizzo di apixaban durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se apixaban o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati ricavati dagli studi su animali hanno mostrato l'escrezione di apixaban nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno e il beneficio della terapia per la donna.



## Fertilità

Gli studi condotti sugli animali che hanno ricevuto dosi di apixaban non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Eliquis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 4 studi clinici di Fase III che includevano più di 15.000 pazienti: più di 11.000 pazienti negli studi nella FANV e più di 4000 pazienti negli studi nel trattamento della TEV (tTEV) per un'esposizione media totale di 1,7 anni e 221 giorni, rispettivamente (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse comuni sono state: emorragie, contusioni, epistassi ed ematoma (vedere Tabella 2 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

Negli studi nella FANV, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse correlate al sanguinamento con apixaban è stata del 24,3% nello studio apixaban vs warfarin e del 9,6% nello studio apixaban vs acido acetilsalicilico. Nello studio apixaban vs warfarin l'incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH (incluso sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, tratto gastrointestinale inferiore e sanguinamento rettale) con apixaban è stato dello 0,76%/anno. L'incidenza di sanguinamento maggiore intraoculare ISTH con apixaban è stato dello 0,18%/anno.

Negli studi nel tTEV, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse correlate al sanguinamento con apixaban è stata del 15,6% nello studio apixaban vs enoxaparina/warfarin e del 13,3% nello studio apixaban vs placebo (vedere paragrafo 5.1).

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 2 mostra le reazioni avverse classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per la FANV ed il tTEV rispettivamente.

**Tabella 2: tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)</b>	<b>Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Anemia	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune*
Angioedema	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Emorragia cerebrale <sup>†</sup>	Non comune	Raro

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)</b>	<b>Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>		
Emorragia, ematoma	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Comune	Non comune
Emorragia intraddominale	Non comune	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Epistassi	Comune	Comune
Emottisi	Non comune	Non comune
Emorragia del tratto respiratorio	Raro	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Nausea	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune
Emorragia della bocca	Non comune	Comune
Ematochezia	Non comune	Non comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro	Non nota
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Alterazioni dei test della funzionalità epatica, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della bilirubina ematica	Non comune	Non comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Comune	Comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Esantema della cute	Non comune	Comune
Alopecia	Non comune	Non comune
Eritema multiforme	Molto raro	Non nota
Vasculite cutanea	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Emorragia muscolare	Raro	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Ematuria	Comune	Comune
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Sanguinamento del sito di somministrazione	Non comune	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>		

Classificazione per sistemi e organi	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)
Sangue occulto positivo	Non comune	Non comune
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		
Contusione	Comune	Comune
Emorragia post procedurale (inclusi ematoma post procedurale, emorragia della ferita, ematoma nel sito di puntura del vaso ed emorragia nel sito del catetere), secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione (incluso ematoma nel sito di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune
Emorragia traumatica	Non comune	Non comune

\* Nello studio CV185057 (prevenzione a lungo termine della TEV) non si sono verificati casi di prurito generalizzato

† Il termine "Emorragia cerebrale" comprende tutte le emorragie intracraniche o intraspinali (es., ictus emorragico o putamen, emorragie cerebellari, intraventricolari o subdurali).

L'uso di apixaban può essere associato a un maggior rischio di sanguinamento occulto o manifesto in tessuti o organi, che può portare ad anemia post-emorragica. I segni, i sintomi e la gravità potranno variare in base al sito e al grado o all'entità del sanguinamento (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di apixaban può condurre ad un maggior rischio di sanguinamento. In caso di complicanze emorragiche, il trattamento deve essere interrotto e si deve ricercare l'origine del sanguinamento. Si deve prendere in considerazione l'istituzione di un trattamento appropriato, es. emostasi chirurgica, trasfusione di plasma fresco congelato o la somministrazione di un antidoto per gli inibitori del fattore Xa.

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di apixaban per via orale in soggetti sani a dosi fino a 50 mg al giorno per un periodo da 3 a 7 giorni (25 mg due volte al giorno (bid) per 7 giorni, o 50 mg una volta al giorno (od) per 3 giorni) non ha avuto reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Nei soggetti sani, la somministrazione di carbone attivo 2 e 6 ore dopo l'ingestione di una dose da 20 mg di apixaban ha ridotto l'AUC media del 50% e del 27%, rispettivamente, e non ha avuto impatto sulla C<sub>max</sub>. Il tempo di emivita medio di apixaban è diminuito da 13,4 ore quando è somministrato da solo, a 5,3 ore e 4,9 ore, quando il carbone attivo è stato somministrato 2 e 6 ore dopo apixaban, rispettivamente. Pertanto, la somministrazione di carbone attivo può essere utile nella gestione del sovradosaggio o dell'ingestione accidentale di apixaban.

Per le situazioni in cui è necessaria l'inattivazione dell'anticoagulazione a causa di un sanguinamento pericoloso o incontrollato, è disponibile un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (vedere paragrafo 4.4). Si può anche prendere in considerazione la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o del fattore VIIa ricombinante. La reversibilità degli effetti farmacodinamici di apixaban, come dimostrato dai cambiamenti nel test di generazione della trombina, è stata evidente

alla fine dell'infusione ed ha raggiunto i valori basali entro 4 ore successive all'inizio di una infusione di 30 minuti di un CCP a 4 fattori in soggetti sani. Tuttavia, non c'è nessuna esperienza clinica con l'uso di CCP a 4 fattori per fermare il sanguinamento nei soggetti che hanno ricevuto apixaban. Ad oggi non c'è nessuna esperienza con l'uso del fattore VIIa ricombinante nei soggetti trattati con apixaban. Si potrebbe considerare e titolare un nuovo dosaggio del fattore VIIa ricombinante, in base al miglioramento del sanguinamento.

Sulla base della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere presa in considerazione la consultazione di un esperto della coagulazione.

Quando una dose singola di apixaban da 5 mg è stata somministrata per via orale, nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), l'emodialisi ha diminuito l'AUC di apixaban del 14%. Pertanto, è improbabile che l'emodialisi sia un metodo di gestione efficace del sovradosaggio di apixaban.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa, codice ATC: B01AF02

#### Meccanismo d'azione

Apixaban è un potente inibitore orale, reversibile, diretto e altamente selettivo del sito attivo del fattore Xa. Non ha bisogno dell'antitrombina III per esercitare l'attività antitrombotica. Apixaban inibisce il fattore Xa libero e legato al coagulo, e l'attività della protrombinasi. Apixaban non ha effetti diretti sull'aggregazione piastrinica, ma inibisce indirettamente l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina. Con l'inibizione del fattore Xa, apixaban previene la generazione della trombina e lo sviluppo del trombo. Gli studi preclinici di apixaban nei modelli animali hanno dimostrato efficacia antitrombotica nella prevenzione della trombosi arteriosa e venosa a dosi che preservavano l'emostasi.

#### Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di apixaban riflettono il meccanismo d'azione (inibizione del FXa). Come conseguenza dell'inibizione del FXa, apixaban prolunga i test di coagulazione quali il tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Le modifiche osservate in questi test di coagulazione alle dosi terapeutiche previste sono di lieve entità e soggette ad un alto grado di variabilità. Questi test non sono raccomandati per valutare gli effetti farmacodinamici di apixaban. Nel test di generazione della trombina, apixaban ha ridotto il potenziale endogeno di trombina, una misura della generazione di trombina nel plasma umano.

Apixaban dimostra inoltre attività anti-fattore Xa come evidenziato dalla riduzione dell'attività enzimatica del Fattore Xa in molteplici kit commerciali anti-fattore Xa, tuttavia i risultati tra i kit differiscono. Dagli studi clinici sono disponibili solo dati per il metodo cromogenico Rotachrom<sup>®</sup> Heparin. L'attività anti-fattore Xa esibisce uno stretto rapporto lineare diretto con la concentrazione plasmatica di apixaban, raggiungendo i valori massimi al momento delle concentrazioni di picco plasmatico di apixaban. Il rapporto tra la concentrazione plasmatica di apixaban e l'attività anti-fattore Xa è approssimativamente lineare per un ampio spettro di dosi di apixaban.

La tabella 3 di seguito mostra l'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa. Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che assumono apixaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livelli al picco ed a valle inferiore a 1,7 volte. Nei pazienti che assumono apixaban per il trattamento della TVP e della EP o per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livelli al picco ed a valle inferiore a 2,2 volte.

**Tabella 3: Esposizione ad apixaban attesa allo steady-state ed attività anti-Fattore Xa**

	Apix. C <sub>max</sub> (ng/mL)	Apix. C <sub>min</sub> (ng/mL)	Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)	Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL)
Mediana [5°; 95°percentile]				
<i>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica: FANV</i>				
2,5 mg due volte al giorno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg due volte al giorno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</i>				
2,5 mg due volte al giorno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg due volte al giorno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Dose aggiustata per popolazione secondo 2 dei 3 criteri di riduzione della dose nello studio ARISTOTLE.

Sebbene il trattamento con apixaban non richieda un monitoraggio routinario dell'esposizione, un dosaggio quantitativo calibrato anti-FXa può essere utile in circostanze eccezionali nelle quali conoscere l'esposizione all'apixaban può aiutare a supportare le decisioni cliniche, per esempio sovradosaggio e chirurgia d'emergenza.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

Un totale di 23.799 pazienti sono stati randomizzati nel programma clinico (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) che includeva 11.927 randomizzati ad apixaban. Il programma è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) ed uno o più fattori di rischio aggiuntivi quali:

- precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)
- età ≥ 75 anni
- ipertensione
- diabete mellito
- insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA ≥ II)

### Studio ARISTOTLE

Nello studio ARISTOTLE un totale di 18.201 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento in doppio cieco con 5 mg di apixaban due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [4,7%], vedere paragrafo 4.2) o warfarin (intervallo target INR 2,0-3,0); i pazienti sono stati esposti al principio attivo in studio in media per 20 mesi. L'età media era di 69,1 anni, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2,1 ed il 18,9 % dei pazienti aveva avuto un precedente ictus o un TIA.

Nello studio, apixaban ha raggiunto, rispetto al warfarin, una superiorità statisticamente significativa nell'obiettivo primario di prevenzione dell'ictus (emorragico o ischemico) e dell'embolia sistemica (vedere Tabella 4).

**Tabella 4: risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9.120 n (%/anno)</b>	<b>Warfarin N=9.081 n (%/anno)</b>	<b>Hazard ratio (95% IC)</b>	<b>p-value</b>
Ictus o embolia sistemica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66;0,95)	0,0114
Ictus				
Ischemico o non specificato	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74;1,13)	
Emorragico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35;0,75)	
Embolia sistemica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44;1,75)	

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale mediana di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) è stata del 66%.

Apixaban ha mostrato una riduzione dell'ictus e dell'embolia sistemica rispetto a warfarin tra i diversi livelli per centro di TTR; entro il quartile più alto di TTR correlato al centro, l'hazard ratio per apixaban vs warfarin è stato 0,73 (95% IC, 0,38; 1,40).

L'obiettivo secondario di sanguinamento maggiore e di mortalità da tutte le cause è stato testato in una strategia gerarchica pre-specificata per controllare nello studio l'errore globale di tipo 1. Superiorità statisticamente significativa è stata raggiunta anche negli obiettivi chiave secondari sia di sanguinamento maggiore sia da mortalità da tutte le cause (vedere Tabella 5). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

**Tabella 5: obiettivi secondari nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N = 9.088 n (%/anno)</b>	<b>Warfarin N = 9.052 n (%/anno)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Risultati sanguinamento</b>				
Maggiore*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60;0,80)	< 0,0001
Fatale	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranico	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maggiore + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61;0,75)	< 0,0001
Tutti	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68;0,75)	< 0,0001
<b>Altri obiettivi</b>				
Mortalità da tutte le cause	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80;1,00)	0,0465
Infarto miocardico	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66;1,17)	

\*Sanguinamento maggiore definito secondo i criteri della Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi (ISTH).

† Non-Maggiore Clinicamente Rilevante

Nello studio ARISTOTLE, la percentuale di interruzione complessiva dovuta a reazioni avverse è stata dell'1,8% per apixaban e del 2,6% per warfarin.

I risultati di efficacia per sottogruppi pre-specificati, inclusi punteggio CHADS<sub>2</sub>, età, peso corporeo, sesso, stato della funzione renale, precedente ictus o TIA e diabete sono stati coerenti con i risultati di efficacia primaria per la popolazione complessiva studiata nello studio.

L'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali maggiori ISTH (inclusi sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, inferiore e rettale) sono stati dello 0,76%/anno con apixaban e dello 0,86%/anno con warfarin.

I risultati di sanguinamento maggiore per sottogruppi pre-specificati, inclusi punteggio CHADS<sub>2</sub>, età, peso corporeo, sesso, stato della funzione renale, precedente ictus o TIA e diabete sono stati coerenti con i risultati di efficacia primaria per la popolazione complessiva studiata nello studio.

#### Studio AVERROES

Nello studio AVERROES un totale di 5.598 pazienti considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), o 324 mg (6,6%) a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al principio attivo in studio in media per 14 mesi. L'età media era di 69,9 anni, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2,0 ed il 13,6% dei pazienti aveva avuto un precedente ictus o un TIA.

Nello studio AVERROES, le ragioni comuni per la non eleggibilità a terapia con AVK includevano impossibilità/improbabilità di ottenere un INR agli intervalli richiesti (42,6%), rifiuto del paziente del trattamento con AVK (37,4%), punteggio CHADS<sub>2</sub> = 1, AVK non raccomandato dal medico (21,3%), non affidabilità del paziente nel seguire le istruzioni sull'assunzione del medicinale AVK (15,0%), e difficoltà/difficoltà attesa nel contattare il paziente in caso di una modifica urgente della dose (11,7%).

AVERROES è stato interrotto precocemente sulla base di una raccomandazione del Comitato indipendente di Monitoraggio dei Dati a causa di una chiara evidenza della riduzione di ictus ed embolia sistemica con un profilo di sicurezza accettabile.

Nello studio AVERROES il tasso di interruzione complessivo dovuto alle reazioni avverse è stato dell'1,5% per apixaban e dell'1,3% per ASA.

Nello studio, apixaban ha raggiunto, rispetto ad ASA, una superiorità statisticamente significativa nell'obiettivo primario di prevenzione dell'ictus (emorragico, ischemico o non specificato) o dell'embolia sistemica (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: principali risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES**

	<b>Apixaban</b> N = 2.807 n (%/anno)	<b>ASA</b> N = 2.791 n (%/anno)	<b>Hazard ratio</b> (95% CI)	<b>p-value</b>
Ictus o embolia sistemica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32;0,62)	< 0,0001
Ictus				
Ischemico o non specificato	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31;0,63)	
Emorragico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24;1,88)	
Embolia sistemica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03;0,68)	
Ictus, embolia sistemica, IM o morte vascolare*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53;0,83)	0,003
Infarto miocardico	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50;1,48)	
Morte vascolare	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65;1,17)	
Mortalità da tutte le cause†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62;1,02)	0,068

\*Valutato mediante una strategia di analisi sequenziale disegnata per controllare nello studio l'errore complessivo di tipo I

† Obiettivo secondario.

Tra apixaban e ASA non ci sono state differenze statisticamente significative nell'incidenza di sanguinamento maggiore (vedere Tabella 7).

**Tabella 7: eventi di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2.798 n (%/anno)</b>	<b>ASA N = 2.780 n (%/anno)</b>	<b>Hazard Ratio (95%IC)</b>	<b>p-value</b>
Maggiore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96;2,45)	0,0716
Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracranico, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Maggiore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07;1,78)	0,0144
Tutti	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10;1,53)	0,0017

\* Sanguinamento maggiore definito secondo i criteri della Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi (ISTH).

† Non Maggiore Clinicamente Rilevante

#### Pazienti FANV con ACS e/o sottoposti a PCI

AUGUSTUS, uno studio a disegno fattoriale 2 per 2 in aperto, randomizzato, controllato, ha arruolato 4614 pazienti con FANV che avevano una ACS (43%) e/o erano stati sottoposti a PCI (56%). Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di base con un inibitore P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescritto secondo gli standard di cura locali.

I pazienti sono stati randomizzati fino a 14 giorni dopo l'ACS e/o PCI ad apixaban 5 mg due volte al giorno (2,5 mg due volte al giorno se erano soddisfatti due o più criteri di riduzione della dose; il 4,2% ha ricevuto una dose più bassa) o VKA o ad ASA (81 mg una volta al giorno) o placebo. L'età media era di 69,9 anni, il 94% dei pazienti randomizzati aveva un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2 ed il 47% aveva un punteggio HAS-BLED > 3. Per i pazienti randomizzati a VKA, la percentuale di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) era del 56%, con il 32% del tempo al di sotto del TTR e il 12% al di sopra del TTR.

L'obiettivo primario di AUGUSTUS era valutare la sicurezza, con un endpoint primario di sanguinamento maggiore o CRNM ISTH. Nel confronto tra apixaban e VKA, l'endpoint primario di sicurezza del sanguinamento maggiore o CRNM ISTH al mese 6 si è verificato in 241 (10,5%) e 332 (14,7%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente (HR = 0,69, 95% IC: 0,58, 0,82; p bilaterale <0,0001 per la non inferiorità e p <0,0001 per la superiorità). Per i VKA, ulteriori analisi usando sottogruppi per TTR hanno mostrato che il più alto tasso di sanguinamento era associato al quartile più basso di TTR. Il tasso di sanguinamento era simile tra apixaban e il quartile più alto di TTR.

Nel confronto tra ASA e placebo, l'endpoint primario di sicurezza del sanguinamento maggiore o CRNM ISTH al mese 6 si è verificato in 367 (16,1%) e 204 (9,0%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente (HR = 1,88, 95% IC: 1,58, 2,23; p bilaterale <0,0001).

In particolare, nei pazienti trattati con apixaban, si sono verificati sanguinamenti maggiori o CRNM in 157 (13,7%) e 84 (7,4%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente. Nei pazienti trattati con VKA, emorragie maggiori o CRNM si sono verificate in 208 (18,5%) e 122 (10,8%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente.

Altri effetti del trattamento sono stati valutati come obiettivo secondario dello studio, con endpoint compositi.

Nel confronto tra apixaban e VKA, l'endpoint composito di morte o ri-ospedalizzazione si è verificato in 541 (23,5%) e 632 (27,4%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente.

L'endpoint composito di morte o evento ischemico (ictus, infarto del miocardio, trombosi dello stent o rivascularizzazione urgente) si è verificato in 170 (7,4%) e 182 (7,9%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente.



Nel confronto di ASA verso placebo, l'endpoint composto di morte o ri-ospedalizzazione si è verificato in 604 (26,2%) e 569 (24,7%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente. L'endpoint composto di morte o evento ischemico (ictus, infarto del miocardio, trombosi dello stent o rivascolarizzazione urgente) si è verificato in 163 (7,1%) e 189 (8,2%) pazienti nel braccio ASA e nel braccio placebo, rispettivamente.

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

EMANATE, uno studio multicentrico in aperto, ha arruolato 1500 pazienti naïve alla terapia anticoagulante orale o trattati da meno di 48 ore, e per i quali era pianificata la cardioversione per FANV. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 ad apixaban o ad eparina e/o VKA per la prevenzione di eventi cardiovascolari. La cardioversione elettrica e/o farmacologica è stata condotta dopo almeno 5 dosi di apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati (vedere paragrafo 4.2)) o almeno 2 ore dopo una dose di carico di 10 mg (o 5 mg di dose di carico in pazienti selezionati (vedere paragrafo 4.2)) se era necessaria una cardioversione anticipata. Nel gruppo apixaban, 342 pazienti hanno ricevuto una dose di carico (331 pazienti hanno ricevuto la dose da 10 mg e 11 pazienti hanno ricevuto la dose da 5 mg).

Non si sono verificati casi di ictus (0%) nel gruppo apixaban (n = 753) e si sono verificati 6 casi (0,80%) di ictus nel gruppo eparina e/o VKA (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). La morte per tutte le cause si è verificata in 2 pazienti (0,27%) nel gruppo apixaban e 1 paziente (0,13%) nel gruppo eparina e/o VKA. Non sono stati segnalati eventi di embolia sistemica.

Eventi di sanguinamento maggiore e sanguinamento CRNM si sono verificati rispettivamente in 3 (0,41%) e 11 (1,50%) pazienti nel gruppo apixaban, rispetto a 6 (0,83%) e 13 (1,80%) pazienti nel gruppo eparina e/o VKA.

Questo studio esplorativo ha mostrato efficacia e sicurezza comparabili tra i due gruppi di trattamento apixaban ed eparina e/o VKA nel contesto della cardioversione.

#### Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)

Il programma clinico (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparina/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nel trattamento della TVP ed/o EP (AMPLIFY), e dell'estensione della terapia per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP dopo 6-12 mesi di trattamento anticoagulante per TVP ed/o EP (AMPLIFY-EXT). Entrambi gli studi erano multinazionali, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, in pazienti con TVP prossimale sintomatica o EP sintomatica. Tutti gli endpoint chiave di efficacia e sicurezza sono stati aggiudicati come tali, in cieco, da un comitato indipendente.

#### Studio AMPLIFY

Nello studio AMPLIFY un totale di 5.395 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 10 mg due volte al giorno per via orale per 7 giorni seguito da apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale per 6 mesi, o enoxaparina 1 mg/kg due volte al giorno per via sottocutanea per almeno 5 giorni (fino a INR $\geq$  2) e warfarin (INR target nell'intervallo 2,0-3,0) per via orale per 6 mesi.

L'età media era 56,9 anni e l'89,8% dei pazienti randomizzati aveva avuto eventi di TEV non provocati.

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media di tempo nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stata del 60,9. Apixaban ha mostrato una riduzione nelle recidive di TEV sintomatico o di morte correlata a TEV tra i diversi livelli per centro di TTR; entro il quartile più alto di TTR correlato al centro, il rischio relativo per apixaban vs enoxaparina/warfarin è stato 0,79 (95% CI; 0,39; 1,61).

Nello studio, apixaban ha mostrato di essere non inferiore ad enoxaparina/warfarin nell'endpoint primario combinato di TEV ricorrenti sintomatici (TVP non fatale o EP non fatale) o morte correlata a TEV aggiudicati (vedere Tabella 8).

**Tabella 8: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY**

	<b>Apixaban</b> N=2.609 n (%)	<b>Enoxaparina/ Warfarin</b> N=2.635 n (%)	<b>Rischio relativo</b> (95% CI)
TEV o morte correlata a TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Morte correlata a TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o morte da tutte le cause	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61;1,08)
TEV o morte correlata a CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57;1,11)
TEV, morte correlata a TEV o sanguinamento maggiore	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47;0,83)

\* Non inferiore rispetto a enoxaparina/warfarin (p-value < 0,0001)

L'efficacia di apixaban nel trattamento iniziale del TEV è stata coerente tra i pazienti trattati per l'EP [Rischio Relativo 0,9; 95% IC (0,5; 1,6)] o la TVP [Rischio Relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. L'efficacia tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, indice di massa corporea (BMI), funzione renale, estensione dell'indice EP, sito del trombo di TVP, ed uso precedente di eparina per via parenterale, è stata generalmente coerente.

L'endpoint di sicurezza primario era il sanguinamento maggiore. Nello studio, apixaban è stato significativamente superiore ad enoxaparina/warfarin nell'endpoint di sicurezza primario [Rischio Relativo 0,31; 95% intervallo di confidenza (0,17; 0,55), p-value <0,0001] (vedere Tabella 9).

**Tabella 9: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY**

	<b>Apixaban</b> N=2.676 n (%)	<b>Enoxaparina/ Warfarin</b> N=2.689 n (%)	<b>Rischio relativo</b> (95% CI)
Maggiore	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17;0,55)
Maggiore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36;0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54;0,70)
Tutti	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53;0,66)

Il sanguinamento maggiore e il sanguinamento CRNM in qualsiasi sito anatomico aggiudicati erano generalmente più bassi nel gruppo apixaban rispetto a quelli nel gruppo enoxaparina/warfarin. Il sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH, si è verificato in 6 pazienti (0,2%) trattati con apixaban ed in 17 (0,6%) pazienti trattati con enoxaparina/warfarin.

### Studio AMPLIFY-EXT

Nello studio AMPLIFY-EXT un totale di 2.482 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 2,5 mg due volte al giorno, per via orale, apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale, o placebo per 12 mesi dopo aver completato da 6 a 12 mesi di trattamento iniziale anticoagulante. Di questi 836 pazienti (33,7%) hanno partecipato all'arruolamento nello studio AMPLIFY prima dell'arruolamento nello studio AMPLIFY-EXT. L'età media era 56,7 anni ed il 91,7% dei pazienti randomizzati aveva avuto eventi di TEV non provocati.

Nello studio, entrambe le dosi di apixaban sono state statisticamente superiori al placebo nell'endpoint primario di TEV sintomatica ricorrente (TVP non fatale o EP non fatale) o morte da tutte le cause (vedere Tabella 10).

**Tabella 10: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY-EXT**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Rischio relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
TEV ricorrente o morte da tutte le cause	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Morte da tutte le cause	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV ricorrente TEV o morte correlata a TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV ricorrente o morte correlata a CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP Non fatale <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP non fatale <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Morte correlata a TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> p-value < 0,0001

\* Per i pazienti con più di un evento contribuente all'endpoint composito è stato riportato solo il primo evento (ad esempio se un soggetto ha riportato TVP e poi anche EP, è stata riportata solo la TVP)

<sup>†</sup> Singoli soggetti possono riportare più di un evento ed essere rappresentati in entrambe le classificazioni

L'efficacia di apixaban nel prevenire le recidive di TEV è stata mantenuta tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, BMI e funzione renale.

L'endpoint di sicurezza primario era il sanguinamento maggiore durante il periodo di trattamento. Nello studio, l'incidenza di sanguinamento maggiore per entrambe le dosi di apixaban non è stata statisticamente diversa dal placebo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamento maggiore + CRNM, minore, e di tutti i sanguinamenti tra i gruppi di trattamento apixaban 2,5 mg due volte al giorno e quelli placebo (vedere Tabella 11).

**Tabella 11: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY-EXT**

	Apixaban	Apixaban	Placebo (N=826)	Rischio relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
		n (%)			
Maggiore	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Maggiore + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Minore	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Tutti	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Il sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH aggiudicato, si è verificato in 1 paziente (0,1%) trattato con apixaban 5 mg due volte al giorno, in nessun paziente trattato con apixaban 2,5 mg due volte al giorno ed in 1 (0,1%) paziente trattato con placebo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eliquis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'embolismo venoso e arterioso e nella trombosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità di apixaban è di circa il 50% per dosi fino a 10 mg. Apixaban è rapidamente assorbito con concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) che si riscontrano da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della compressa. L'assunzione con il cibo non influisce sull'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban alla dose di 10 mg. Apixaban può essere assunto indipendentemente dal cibo.

Apixaban dimostra farmacocinetiche lineari con aumenti proporzionali alla dose nell'esposizione per dosi orali fino a 10 mg. A dosi  $\geq 25$  mg apixaban mostra un assorbimento limitato dalla dissoluzione, con una diminuzione della biodisponibilità. I parametri di esposizione all'apixaban mostrano una variabilità da bassa a moderata, che si riflette in una variabilità di circa il 20% CV e circa il 30% CV, nello stesso soggetto e tra soggetti diversi, rispettivamente.

Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban come 2 compresse da 5 mg frantumate e sospese in 30 mL di acqua, l'esposizione è stata paragonabile a quella di una somministrazione orale di 2 compresse intere da 5 mg. Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban come 2 compresse da 5 mg frantumate con 30 g di purea di mela, la  $C_{max}$  e l'AUC sono risultate del 21% e del 16% inferiori, rispettivamente, quando comparate alla somministrazione di 2 compresse intere da 5 mg. La riduzione dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante.

Dopo somministrazione di una compressa frantumata di apixaban da 5 mg, sospesa in 60 mL di G5W e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg compressa.

Data la prevedibilità del profilo farmacocinetico dose-proporzionale di apixaban, i risultati di biodisponibilità derivanti dagli studi condotti, sono applicabili a più basse dosi di apixaban.

### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è di circa l'87%. Il volume di distribuzione ( $V_{ss}$ ) è circa 21 litri.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Apixaban ha molteplici vie di eliminazione. Della dose di apixaban somministrata nell'uomo, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. L'escrezione renale di apixaban rappresenta circa il 27% della clearance totale. Negli studi clinici e non clinici ulteriori contributi osservati sono stati l'escrezione biliare e quella intestinale diretta, rispettivamente.

Apixaban ha una clearance totale di circa 3,3 L/h e un'emivita di circa 12 ore.

La O-demetilazione e l'idrossilazione al 3-ossopiperidinil sono i siti principali di biotrasformazione. Apixaban è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A4/5 con contributi minori da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, e 2J2. Apixaban immodificato è il maggior componente principio attivo correlato presente nel plasma umano, senza metaboliti attivi in circolazione. Apixaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP).

### Anziani

I pazienti anziani (oltre i 65 anni) hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate dei pazienti più giovani, con dei valori medi di AUC di circa il 32% più alti e nessuna differenza nella  $C_{max}$ .

### Compromissione renale

Non si è osservato alcun impatto della compromissione della funzionalità renale sul picco plasmatico di apixaban. C'è stato un aumento dell'esposizione ad apixaban correlato ad una diminuzione della funzionalità renale, valutato tramite misurazione della clearance della creatinina. Negli individui con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 51-80 mL/min), moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min) e severa (clearance della creatinina 15-29 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di apixaban (AUC) sono aumentate rispettivamente del 16, 29, e 44%, rispetto ai soggetti con clearance della creatinina normale. La compromissione renale non ha avuto effetti evidenti sul rapporto tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e l'attività anti-fattore Xa.

Nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), quando una dose singola di apixaban da 5 mg è stata somministrata immediatamente dopo l'emodialisi, l'AUC di apixaban è aumentata del 36%, rispetto a quella osservata nei soggetti con funzionalità renale normale. L'emodialisi iniziata due ore dopo la somministrazione di una dose singola di apixaban da 5 mg, ha diminuito l'AUC di apixaban del 14% nei soggetti con ESRD, il che corrisponde ad una clearance di dialisi di apixaban di 18 mL/min. Pertanto, è improbabile che l'emodialisi sia un metodo di gestione efficace del sovradosaggio di apixaban.

### Compromissione epatica

In uno studio di confronto tra 8 pazienti con compromissione epatica lieve, punteggio 5 (n = 6) e punteggio 6 (n = 2) della scala Child-Pugh A, e 8 pazienti con compromissione epatica moderata, punteggio 7 (n = 6), e punteggio 8 (n = 2) della scala Child-Pugh B, rispetto a 16 soggetti sani di

controllo, le farmacocinetiche e farmacodinamiche di apixaban in dose singola da 5 mg non sono risultate alterate nei pazienti con compromissione epatica. Le modifiche dell'attività anti-Fattore Xa e dell'INR sono risultate paragonabili tra i soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata e i soggetti sani.

### Sesso

L'esposizione all'apixaban è risultata approssimativamente del 18% più alta nelle donne rispetto agli uomini.

### Origine etnica e razza

I risultati di tutti gli studi di fase I non hanno mostrato differenze individuabili delle farmacocinetiche di apixaban tra soggetti bianchi/caucasici, asiatici e neri/afro-americani. I risultati di un'analisi della farmacocinetica in pazienti che hanno ricevuto apixaban sono stati generalmente coerenti con i risultati della fase I.

### Peso corporeo

Rispetto all'esposizione all'apixaban in soggetti con peso corporeo da 65 a 85 kg, un peso corporeo > 120 kg è stato associato a un'esposizione di circa il 30% inferiore e un peso corporeo < 50 kg è stato associato a un'esposizione di circa il 30% più elevata.

### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e i vari endpoints PD (attività anti-fattore Xa, INR, PT, aPTT) è stato valutato dopo somministrazione di un ampio spettro di dosi (0,5 – 50 mg). Il rapporto tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e l'attività anti-Fattore Xa è stato illustrato al meglio da un modello lineare. Il rapporto PK/PD osservato nei pazienti è risultato in linea con quello stabilito nei soggetti sani.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, fertilità, sviluppo embrio-fetale e tossicità su animali giovani, non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Negli studi di tossicità a dose ripetuta gli effetti maggiori osservati sono stati quelli correlati all'azione farmacodinamica di apixaban sui parametri della coagulazione ematica. Negli studi di tossicità è stata riscontrata una tendenza all'aumento del sanguinamento da lieve a nulla. Tuttavia, poiché questo può essere dovuto ad una minore sensibilità della specie non-clinica rispetto all'uomo, questo risultato deve essere interpretato con cautela quando viene estrapolato all'uomo.

Nel latte di ratto è stato riscontrato un rapporto elevato tra latte e plasma materno ( $C_{max}$  circa 8, AUC circa 30), probabilmente dovuto al trasporto attivo nel latte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica  
Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (E464)  
Titanio biossido (E171)  
Triacetina  
Ossido di ferro rosso (E172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio-PVC/PVdC. Astucci da 14, 20, 28, 56, 60, 168 e 200 compresse rivestite con film.  
Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 100x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 18 maggio 2011  
Data del rinnovo più recente: 11 gennaio 2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che venga fornito il seguente materiale educativo a tutti i medici che ci si aspetta possano prescrivere apixaban:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La guida per il prescrittore
- La scheda di allerta per il paziente

Elementi chiave della guida per il prescrittore:

- Dettagli sulla popolazione potenzialmente a più alto rischio di sanguinamento
- Dosi raccomandate ed istruzioni sulla posologia nelle diverse indicazioni
- Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose nelle popolazioni a rischio, inclusi i pazienti con compromissione epatica o renale
- Istruzioni relativamente al passaggio da o a un trattamento con Eliquis
- Istruzioni su interventi chirurgici o procedure invasive ed interruzione temporanea
- Gestione delle situazioni di sovradosaggio ed emorragia
- Uso dei test di coagulazione ed interpretazione dei loro risultati
- Informazione che tutti i pazienti devono ricevere una scheda di allerta per il paziente, e devono essere sensibilizzati su:
  - segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
  - Importanza dell'aderenza al trattamento
  - Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente
  - Importanza di informare gli operatori sanitari che si sta assumendo Eliquis nel caso in cui ci si debba sottoporre ad un intervento chirurgico o ad una procedura invasiva.

Elementi chiave della scheda di allerta per il paziente:

- Segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario.
- Importanza dell'aderenza al trattamento
- Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente
- Importanza di informare gli operatori sanitari che si sta assumendo Eliquis nel caso in cui ci si debba sottoporre ad un intervento chirurgico o ad una procedura invasiva.