

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 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 6 mm), di colore giallo, con impresso su un lato 893 e sull'altro 2½.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

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 ≥ 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).

Popolazione pediatrica

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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 adulti 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) negli adulti

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).

Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

Il trattamento con apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di terapia anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con apixaban nei pazienti pediatrici si basa su un dosaggio modulato in rapporto al peso corporeo. La dose raccomandata di apixaban nei pazienti pediatrici di peso ≥ 35 kg è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2: raccomandazione della dose per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di peso ≥ 35 kg

| Peso corporeo (kg) | Giorni 1-7 | | Giorno 8 e successivi | |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Schema posologico | Dose massima giornaliera | Schema posologico | Dose massima giornaliera |
| ≥ 35 | 10 mg due volte al giorno | 20 mg | 5 mg due volte al giorno | 10 mg |

Per i pazienti pediatrici di peso < 35 kg, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Eliquis granulato in capsule apribili e di Eliquis granulato rivestito in bustine.

In base alle linee guida di trattamento del TEV nella popolazione pediatrica, la durata complessiva della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento e del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose nei pazienti adulti e pediatrici

Una dose mattutina dimenticata deve essere assunta immediatamente quando ci si accorge e può essere assunta insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può essere assunta solo la sera stessa; il paziente non deve assumere due dosi la mattina successiva. Il giorno seguente il paziente deve continuare ad assumere la dose regolare due volte al giorno come raccomandato.

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 Eliquis. La cosomministrazione di Eliquis e terapia AVK deve essere continuata fino a quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è ≥ 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

Pazienti adulti

Nei pazienti adulti 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 ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg, è necessaria una riduzione della dose (vedere il sottoparagrafo precedente relativo alla riduzione della dose). 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 adulti 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.

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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).

Popolazione pediatrica

In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili sui pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2), non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

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

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

Deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei 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) $> 2 \times$ ULN o bilirubina totale $\geq 1,5 \times$ 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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Peso corporeo

pTEV e tTEV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli adulti (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).

La somministrazione di apixaban nei pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo (vedere 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 adulti 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 nei 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 nei 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 pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni non sono state stabilite in indicazioni diverse dal trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e dalla prevenzione del TEV ricorrente. Non sono disponibili dati su neonati e per altre indicazioni (vedere anche paragrafo 5.1). Pertanto, Eliquis non è raccomandato per l'uso nei neonati e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione del TEV ricorrente.

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per l'indicazione di prevenzione del tromboembolismo. I dati al momento disponibili sulla prevenzione del tromboembolismo sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione nei pazienti adulti e pediatrici

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 (fondaparinix, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilato, 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 transcatetere 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).

Per gli adulti è disponibile un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban. Tuttavia, la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si può prendere in considerazione la trasfusione di plasma fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante. Tuttavia, non vi è alcuna esperienza clinica sull'uso di CCP a 4 fattori per fermare il sanguinamento nei pazienti pediatrici e adulti che hanno ricevuto 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 adulti 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).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA ≤ 165 mg al giorno.

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 nei 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 nei 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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con valvole cardiache protesiche, pertanto l'uso di apixaban 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 riniziato 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 transcatetere 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 riniziata 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.

Non sono disponibili dati sui tempi di posizionamento o di rimozione del catetere neurassiale nei pazienti pediatrici in trattamento con apixaban. In questi casi, interrompere il trattamento con apixaban e prendere in considerazione un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

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

Apixaban non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata nei 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

Pazienti adulti

Dati clinici limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di apixaban nei 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, nei 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 una età ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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 pediatrici

I pazienti pediatrici con compromissione renale severa non sono stati studiati, pertanto non devono essere trattati con apixaban (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

Negli adulti, un basso peso corporeo (< 60 kg) può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

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

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

Deve essere usato con cautela nei 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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione 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).

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistemico concomitante con forti inibitori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 nei 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.

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistemico concomitante con forti induttori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 sistematico 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 sistematico 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 P2Y12, 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 sulfinpirazone) 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).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA ≤ 165 mg al giorno.

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 (IC₅₀ > 45 µM) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 (IC₅₀ > 20 µM) 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 µM. 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 substratomediato 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).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti pediatrici.

I dati sulle interazioni citate sopra sono stati ottenuti nei pazienti adulti e per la popolazione pediatrica si deve tenere conto delle avvertenze riportate nel paragrafo 4.4.

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

Negli adulti, 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 del 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 3 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 3 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) negli adulti per la pTEV, la FANV ed il tTEV e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni per il tTEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Le frequenze delle reazioni avverse riportate nella Tabella 3 derivano dallo studio CV185325, nel quale i pazienti pediatrici hanno ricevuto apixaban per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Tabella 3: tabella delle reazioni avverse

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|---|--|--|--|--|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | | | | |
| Anemia | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Trombocitopenia | Non comune | Non comune | 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | | |
| Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi | Raro | Non comune | Non comune | Comune [‡] |
| Prurito | Non comune | Non comune | Non comune* | Comune |
| Angioedema | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | | | | |
| Emorragia cerebrale [†] | Non nota | Non comune | Raro | Non nota |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | | | |
| Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale) | Raro | Comune | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie vascolari</i> | | | | |
| Emorragia, ematoma | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Ipotensione (compresa ipotensione procedurale) | Non comune | Comune | Non comune | Comune |
| Emorragia intraddominale | Non nota | Non comune | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | | | |
| Epistassi | Non comune | Comune | Comune | Molto comune |
| Emottisi | Raro | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia del tratto respiratorio | Non nota | Raro | Raro | Non nota |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | | | |
| Nausea | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia gastrointestinale | Non comune | Comune | Comune | Non nota |
| Emorragia emorroidale | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia della bocca | Non nota | Non comune | Comune | Non nota |
| Ematochezia | Non comune | Non comune | Non comune | Comune |
| Emorragia rettale, sanguinamento gengivale | Raro | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia retroperitoneale | Non nota | Raro | Non nota | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <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 | Comune |
| Aumento della gamma-glutamiltransferasi | Non comune | Comune | Comune | Non nota |
| Aumento dell'alanina aminotransferasi | Non comune | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | | |
| Esantema della cute | Non nota | Non comune | Comune | Comune |
| Alopecia | Raro | Non comune | Non comune | Comune |
| Eritema multiforme | Non nota | Molto raro | Non nota | Non nota |
| Vasculite cutanea | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | | | | |
| Emorragia muscolare | Raro | Raro | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | | | |
| Ematuria | Non comune | Comune | Comune | Comune |
| Nefropatia correlata agli anticoagulanti | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | | | | |
| Emorragia vaginale anomala, emorragia urogenitale | Non comune | Non comune | Comune | Molto comune [§] |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | | |
| Sanguinamento del sito di somministrazione | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| <i>Esami diagnostici</i> | | | | |
| Sangue occulto positivo | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i> | | | | |
| Contusione | Comune | 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 | Comune |
| Emorragia traumatica | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |

* Nello studio CV185057 (prevenzione a lungo termine del 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).

‡ Include reazione anafilattica, ipersensibilità a farmaci e ipersensibilità.

§ Include flusso mestruale abbondante, sanguinamento intermestruale ed emorragia vaginale.

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).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 1 studio clinico di fase I e 3 studi clinici di fase II/III in cui sono stati inclusi 970 pazienti. Di questi, 568 pazienti hanno ricevuto una o più dosi di apixaban per un'esposizione totale media rispettivamente di 1, 24, 331 e 80 giorni (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto dosi adattate al peso corporeo di una formulazione di apixaban adatta all'età.

Complessivamente, il profilo di sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni era simile a quello osservato negli adulti ed è stato generalmente costante tra le diverse fasce di età pediatrica.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti pediatrici sono state epistassi ed emorragia vaginale anomala (vedere Tabella 3 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

Nei pazienti pediatrici, epistassi (molto comune), emorragia vaginale anomala (molto comune), ipersensibilità e anafilassi (comune), prurito (comune), ipotensione (comune), ematochezia (comune), aumento dell'aspartato aminotransferasi (comune), alopecia (comune) ed emorragia post-procedurale (comune) sono state segnalate con maggiore frequenza rispetto agli adulti trattati con apixaban, ma nella stessa categoria di frequenza dei pazienti pediatrici nel braccio standard di cura (SOC); l'unica eccezione è stata l'emorragia vaginale anomala, che è stata segnalata come comune nel braccio SOC. In tutti i casi eccetto uno, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi epatiche nei pazienti pediatrici trattati in concomitanza con chemioterapia per una neoplasia maligna sottostante.

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 (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di apixaban per via orale in soggetti adulti 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 adulti 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.

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 mezzo efficace per gestire il sovradosaggio di apixaban. Per le situazioni in cui è necessaria l'inattivazione dell'anticoagulazione a causa di un sanguinamento pericoloso o incontrollato, per gli adulti è disponibile un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (andexanet alfa) (vedere paragrafo 4.4). Si può anche prendere in considerazione tromboembolismo venoso 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 un CCP a 4 fattori della durata di 30 minuti 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.

Nella popolazione pediatrica non è stato stabilito l'uso di un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si può prendere in considerazione anche la trasfusione di plasma fresco congelato o la somministrazione di CCP o di fattore VIIa ricombinante.

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

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). Negli adulti, 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 sugli adulti 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. I risultati degli studi pediatrici su apixaban indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa.

La tabella 4 di seguito mostra l'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per ogni indicazione negli adulti. 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 4: Esposizione ad apixaban attesa allo steady-state ed attività anti-Fattore Xa

| | Apix. C_{\max} (ng/mL) | Apix. C_{\min} (ng/mL) | Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL) | Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---|---|
| 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.

Popolazione pediatrica

Negli studi pediatrici su apixaban è stato utilizzato il saggio STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. I risultati di questi studi indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e l'attività anti-fattore Xa (AXA) è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa.

Nei diversi livelli di peso da 9 a ≥ 35 kg nello studio CV185155, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 27,1 (22,2) ng/mL e 71,9 (17,3) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di $C_{\min ss}$ e $C_{\max ss}$ tra 30,3 (22) ng/mL e 80,8 (16,8) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 2,5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185362, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 67,1 (30,2) ng/mL e 213 (41,7) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di $C_{\min ss}$ e $C_{\max ss}$ tra 71,3 (61,3) ng/mL e 230 (39,5) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185325, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 47,1 (57,2) ng/mL e 146 (40,2) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di $C_{\min ss}$ e $C_{\max ss}$ tra 50 (54,5) ng/mL e 144 (36,9) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

L'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per gli studi pediatrici suggeriscono che la fluttuazione picco-valle allo steady state delle concentrazioni di apixaban e dei livelli di AXA erano di circa 3 volte (min, max: 2,65-3,22) nella popolazione generale.

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 (≤ 60 kg), 1.495 pazienti (743 nel gruppo con apixaban) con IMC ≥ 33 kg/m², 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 5).

Tabella 5: risultati di efficacia degli studi pilota di fase III

| Studio | ADVANCE-3 (anca) | | | ADVANCE-2 (ginocchio) | | |
|---|--|--|----------|--|--|----------|
| Trattamento in studio Dose Durata del trattamento | 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 Tasso degli eventi | 27/1.949 1,39% | 74/1.917 3,86% | < 0,0001 | 147/976 15,06% | 243/997 24,37% | < 0,0001 |
| Rischio relativo 95% CI | 0,36 (0,22; 0,54) | | | 0,62 (0,51; 0,74) | | |

| Studio | ADVANCE-3 (anca) | | | ADVANCE-2 (ginocchio) | | |
|---|----------------------|-------------------|--------|-----------------------|-------------------|--------|
| TEV maggiore | | | | | | |
| Numero di eventi/soggetti Tasso degli eventi | 10/2.199 0,45% | 25/2.195 1,14% | 0,0107 | 13/1.195 1,09% | 26/1.199 2,17% | 0,0373 |
| Rischio relativo 95% CI | 0,40 (0,15; 0,80) | | | 0,50 (0,26; 0,97) | | |

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 6). Tutti i parametri di sanguinamento includevano il sanguinamento al sito chirurgico.

Tabella 6: 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 |
| Periodo di trattamento¹ | | | | |
| Maggiore | 22 (0,8%) | 18 (0,7%) | 9 (0,6%) | 14 (0,9%) |
| Fatale | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maggiore + CR NM | 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%) |
| Periodo di trattamento post-chirurgia² | | | | |
| Maggiore | 9 (0,3%) | 11 (0,4%) | 4 (0,3%) | 9 (0,6%) |
| Fatale | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maggiore + CR NM | 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

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

² 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 adulti 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 \geq 75 anni
- ipertensione
- diabete mellito
- insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA \geq II)

Studio ARISTOTLE

Nello studio ARISTOTLE un totale di 18.201 pazienti adulti 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 nei 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 CHADS₂ 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 7).

Tabella 7: risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE

| | Apixaban N = 9.120 n (%/anno) | Warfarin N = 9.081 n (%/anno) | Hazard ratio (95% IC) | p-value |
|-----------------------------|--|--|----------------------------------|----------------|
| 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 8). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

Tabella 8: obiettivi secondari nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE

| | Apixaban N = 9.088 n (%/anno) | Warfarin N = 9.052 n (%/anno) | Hazard ratio (95% CI) | p-value |
|---------------------------------|--|--|----------------------------------|----------------|
| Risultati sanguinamento | | | | |
| 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 |
| Altri obiettivi | | | | |
| 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 CHADS₂, 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 CHADS₂, 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 adulti 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 nei 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 CHADS₂ 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 CHADS₂ = 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 9).

Tabella 9: principali risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES

| | Apixaban N = 2.807 n (%/anno) | ASA N = 2.791 n (%/anno) | Hazard ratio (95% CI) | p-value |
|--|--|---|----------------------------------|----------------|
| 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 10).

Tabella 10: Eventi di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES

| | Apixaban N = 2.798 n (%/anno) | ASA N = 2.780 n (%/anno) | Hazard Ratio (95% IC) | p-value |
|----------------------|--|---|----------------------------------|----------------|
| 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 adulti 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 CHA₂DS₂-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 adulti 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 nei 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 nei 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 negli adulti (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, nei 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 adulti 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 ≥ 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 11).

Tabella 11: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY

| | Apixaban N = 2.609 n (%) | Enoxaparina/Warfarin N = 2.635 n (%) | Rischio relativo (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 12).

Tabella 12: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY

| | Apixaban N = 2.676 n (%) | Enoxaparina/Warfarin N = 2.689 n (%) | Rischio relativo (95% CI) |
|---------------------|---|---|--------------------------------------|
| Maggiore | 15 (0,6) | 49 (1,8) | 0,31 (0,17; 0,55) |
| Maggiore + CR NM | 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 adulti 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 13).

Tabella 13: 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) [‡] | 0,19 (0,11; 0,33) [‡] |
| 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 [†] | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11 (0,05; 0,26) | 0,15 (0,07; 0,32) |

| | 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 |
| EP non fatale [†] | 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) |

[‡]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)

† 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 14).

Tabella 14: 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 + CR NM | 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

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni

Lo studio CV185325 era uno studio randomizzato, controllato con principio attivo, in aperto, multicentrico, su apixaban per il trattamento del TEV nei pazienti pediatrici. Questo studio descrittivo di efficacia e sicurezza ha incluso 217 pazienti pediatrici con necessità di trattamento anticoagulante per la TEV e la prevenzione del TEV ricorrente; 137 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a < 18 anni), 44 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a < 12 anni), 32 pazienti nella fascia di età 3 (da 28 giorni a < 2 anni) e 4 pazienti nella fascia di età 4 (dalla nascita a < 28 giorni). La TEV indice è stata confermata mediante imaging ed è stata aggiudicata in modo indipendente. Prima della randomizzazione, i pazienti sono stati trattati con SOC anticoagulante per un massimo di 14 giorni (la durata media (DS) del trattamento con SOC anticoagulante prima dell'inizio del farmaco in studio è stata di 4,8 (2,5) giorni e il 92,3% dei pazienti ha iniziato il trattamento ≤ 7 giorni). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a una formulazione di apixaban appropriata per l'età (dosì aggiustate per il peso corporeo equivalenti a una dose di carico degli adulti di 10 mg due volte al giorno per

7 giorni, seguita da 5 mg due volte al giorno) o SOC. Per i pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni, il SOC era costituito da eparine a basso peso molecolare (EBPM), eparine non frazionate (ENF) o antagonisti della vitamina K (AVK). Per i pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 2 anni, il SOC era limitato alle eparine (ENF o EBPM). La fase di trattamento principale è durata da 42 a 84 giorni per i pazienti di età < 2 anni e 84 giorni per i pazienti di età > 2 anni. I pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni che sono stati randomizzati al trattamento con apixaban hanno avuto la possibilità di continuare il trattamento con apixaban per altre 6-12 settimane nella fase di estensione.

L'endpoint primario di efficacia era il composito di tutte le recidive sintomatiche e asintomatiche di TEV aggiudicate e confermate da imaging e morte correlata a TEV. Nessun paziente in ciascun gruppo di trattamento è deceduto per TEV. Un totale di 4 (2,8%) pazienti nel gruppo apixaban e 2 (2,8%) pazienti nel gruppo SOC hanno avuto almeno 1 evento aggiudicato di recidiva sintomatica o asintomatica di TEV.

L'estensione dell'esposizione mediana per i 143 pazienti trattati nel braccio apixaban è stata di 84,0 giorni. L'esposizione ha superato gli 84 giorni per 67 (46,9%) pazienti. L'endpoint primario di sicurezza composito di sanguinamento maggiore e CRNM è stato osservato in 2 (1,4%) pazienti trattati con apixaban rispetto a 1 (1,4%) paziente trattato con SOC, con un RR di 0,99 (95% IC 0,1; 10,8). In tutti i casi si è trattato di un sanguinamento CRNM. È stato segnalato un sanguinamento minore in 51 (35,7%) pazienti nel gruppo apixaban e 21 (29,6%) pazienti nel gruppo SOC, con un RR di 1,19 (95% IC 0,8; 1,8).

Il sanguinamento maggiore era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento fatale; (ii) sanguinamento clinicamente manifesto associato a una riduzione dell'Hb di almeno 20 g/L (2 g/dL) in un periodo di 24 ore; (iii) sanguinamento retroperitoneale, polmonare, intracranico o che interessa il sistema nervoso centrale; e (iv) sanguinamento che richiede un intervento chirurgico in sala operatoria (inclusa radiologia interventistica).

Il sanguinamento CRNM era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento manifesto per il quale viene somministrato un prodotto ematico e che non è direttamente attribuibile alla condizione medica sottostante del soggetto e (ii) sanguinamento che richiede un intervento medico o chirurgico per ripristinare l'emostasi, da non eseguirsi in sala operatoria.

Il sanguinamento minore era definito come qualsiasi evidenza manifesta o macroscopica di sanguinamento che non soddisfa i criteri sopra indicati di sanguinamento maggiore o di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. Il sanguinamento mestruale era classificato come un sanguinamento minore invece che come un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante.

Nei 53 pazienti che sono entrati nella fase di estensione e sono stati trattati con apixaban, non è stato riportato alcun evento di TEV ricorrente sintomatico e asintomatico o di mortalità correlata a TEV. Nessun paziente nella fase di estensione ha sperimentato un evento emorragico maggiore o CRNM giudicato. Otto (8/53; 15,1%) pazienti nella fase di estensione hanno sperimentato eventi emorragici minori.

Si sono verificati 3 decessi nel gruppo apixaban e 1 decesso nel gruppo SOC, tutti valutati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento. Nessuno di questi decessi era dovuto a un evento di TEV o a un evento di sanguinamento secondo la valutazione condotta dal comitato indipendente di valutazione degli eventi.

Il database sulla sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici si basa sullo studio CV185325 per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente, integrato dallo studio PREVAPIX-ALL e dallo studio SAXOPHONE per la profilassi primaria del TEV, e dallo studio monodose CV185118. Include 970 pazienti pediatrici, 568 dei quali hanno ricevuto apixaban.

Non esiste alcuna indicazione pediatrica approvata per la profilassi primaria del TEV.

Prevenzione del TEV nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta o linfoma linfoblastico (LLA, LL)

Nello studio PREVAPIX-ALL, un totale di 512 pazienti di età da ≥ 1 a < 18 anni, con nuova diagnosi di LLA o LL, trattati con chemioterapia di induzione contenente asparaginasi, somministrata mediante un dispositivo di accesso venoso centrale a permanenza, sono stati randomizzati in rapporto 1:1, in aperto, alla tromboprofilassi con apixaban o standard di cura (senza anticoagulazione sistemica).

Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con 2,5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 15). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 2,5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione media, nel braccio apixaban, è stata di 25 giorni.

Tabella 15: dosaggio di apixaban nello studio PREVAPIX-ALL

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|---------------------|----------------------------|
| Da 6 a $< 10,5$ kg | 0,5 mg due volte al giorno |
| Da 10,5 a < 18 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 2 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di efficacia era un endpoint composito di eventi aggiudicati sintomatici e asintomatici non fatali comprendente trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi del seno venoso cerebrale e morte correlata a tromboembolia venosa. L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia è stata di 31 (12,1%) nel braccio apixaban rispetto a 45 (17,6%) nel braccio standard di cura. La riduzione del rischio relativo non ha raggiunto la significatività.

Gli endpoint di sicurezza sono stati aggiudicati secondo i criteri ISTH. L'endpoint primario di sicurezza, il sanguinamento maggiore, si è verificato nello 0,8% dei pazienti in ciascun braccio di trattamento. Si è verificato sanguinamento CRNM in 11 pazienti (4,3%) nel braccio apixaban e in 3 pazienti (1,2%) nel braccio standard di cura. L'evento di sanguinamento CRNM più comune che ha contribuito alla differenza tra i trattamenti è stato l'epistassi di intensità da lieve a moderata. Si sono verificati eventi di sanguinamento minore in 37 pazienti (14,5%) nel braccio apixaban e in 20 pazienti (7,8%) nel braccio standard di cura.

Prevenzione del tromboembolismo (TE) nei pazienti pediatrici con cardiopatia congenita o acquisita
SAXOPHONE era uno studio comparativo, randomizzato in rapporto 2:1, in aperto, multicentrico, condotto nei pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni con cardiopatia congenita o acquisita che necessitavano di terapia anticoagulante. I pazienti sono stati trattati con apixaban o tromboprofilassi standard con un antagonista della vitamina K o eparina a basso peso molecolare. Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di 5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 16). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata diesposizione media nel braccio apixaban è stata di 331 giorni.

Tabella 16: dosaggio di apixaban nello studio SAXOPHONE

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|--------------------|----------------------------|
| Da 6 a < 9 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 9 a < 12 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 12 a < 18 kg | 2 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 3 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 4 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di sicurezza, un endpoint composito, aggiudicato, comprendente sanguinamento maggiore e CRNM, definiti secondo i criteri Isth, si è verificato in 1 (0,8%) dei 126 pazienti nel braccio apixaban e in 3 (4,8%) dei 62 pazienti nel braccio standard di cura. Gli endpoint secondari di sicurezza relativi a eventi di sanguinamento maggiore, di sanguinamento CRNM e tutti i sanguinamenti aggiudicati, presentavano incidenza simile tra i due bracci di trattamento. L'endpoint secondario di sicurezza che includeva interruzione del farmaco per evento avverso, intollerabilità o sanguinamento, è stato riportato in 7 (5,6%) soggetti nel braccio apixaban e in 1 (1,6%) soggetto nel braccio standard di cura. Nessuno dei pazienti nei due bracci di trattamento ha manifestato un evento tromboembolico. Non si è verificato alcun decesso nei due bracci di trattamento.

Lo studio aveva un disegno prospettico per una valutazione descrittiva dell'efficacia e della sicurezza, in considerazione del basso livello di incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici atteso in questa popolazione. In considerazione della bassa incidenza di tromboembolia osservata in questo studio, non è stato possibile stabilire un rapporto rischio/beneficio definitivo.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento del tromboembolismo venoso con Eliquis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli adulti, 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 ≥ 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 frantumante 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.

Popolazione pediatrica

Apixaban è rapidamente assorbito e raggiunge concentrazioni massime (C_{max}) circa 2 ore dopo la somministrazione della dose singola.

Distribuzione

Negli adulti, il legame con le proteine plasmatiche 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 negli adulti, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. Negli adulti, l'escrezione renale di apixaban ha rappresentato 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.

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

Nei pazienti pediatrici, apixaban ha una clearance totale apparente di circa 3,0 L/h.

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).

Non sono disponibili dati specifici nella popolazione pediatrica sul legame di apixaban alle proteine plasmatiche.

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.

Nei pazienti pediatrici di ≥ 2 anni di età, la compromissione renale severa è definita come una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore a $30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ di superficie corporea (BSA). Nello studio CV185325, nei pazienti di età inferiore a 2 anni, le soglie che definiscono la compromissione renale severa in base al sesso e all'età post-natale sono riassunte nella seguente Tabella 17; ciascuna corrisponde a una $eGFR < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ BSA per i pazienti di ≥ 2 anni di età.

Tabella 17: soglie di idoneità dell'eGFR per lo studio CV185325

| Età post-natale (sesso) | Intervallo di riferimento della GFR (mL/min/1,73 m ²) | Soglia di idoneità per eGFR* |
|--|---|------------------------------|
| 1 settimana (sesso maschile e femminile) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2-8 settimane (sesso maschile e femminile) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| Da > 8 settimane a < 2 anni (sesso maschile e femminile) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2-12 anni (sesso maschile e femminile) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso maschile) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso femminile) | 126 ± 22 | ≥ 30 |

*Soglia di idoneità per la partecipazione allo studio CV185325, dove la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata calcolata con l'equazione aggiornata di Bedside Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Questa soglia per protocollo corrispondeva all'eGFR al di sotto della quale si considerava che un paziente candidato avesse una "funzionalità renale inadeguata" che ne precludeva la partecipazione allo studio CV185325. Ogni soglia era definita come $eGFR < 30\%$ di 1 deviazione standard (DS) al di sotto dell'intervallo di riferimento della GFR per età e sesso. I valori di soglia per i pazienti di età < 2 anni corrispondono a un'eGFR $< 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$, la definizione convenzionale di insufficienza renale severa nei pazienti di > 2 anni di età.

I pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare $\leq 55 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ non hanno partecipato allo studio CV185325, sebbene quelli con livelli da lievi a moderati di compromissione renale (eGFR da ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ BSA) fossero idonei. In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili in tutti i pazienti pediatrici trattati con apixaban, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Sesso

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

Le differenze di sesso nelle proprietà farmacocinetiche non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

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 nei pazienti che hanno ricevuto apixaban sono stati generalmente coerenti con i risultati della fase I.

Le differenze nelle proprietà farmacocinetiche per quanto riguarda l'origine etnica e la razza non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

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.

La somministrazione di apixaban ai pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo.

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Negli adulti, il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e i vari endpoints PD (attività anti-fattore Xa [AXA], 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.

Analogamente, i risultati della valutazione PK/PD nei pazienti pediatrici indicano una correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA. Questa osservazione è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti.

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)
Crocscarmellosa 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 60 x 1 e 100 x 1 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 <https://www.ema.europa.eu>

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.

Excipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 103 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Compresse ovali (10 mm x 5 mm), di colore rosa, con impresso su un lato 894 e sull'altro 5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

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 ≥ 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).

Popolazione pediatrica

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti 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 ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 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) negli adulti

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).

Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

Il trattamento con apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di terapia anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con apixaban nei pazienti pediatrici è stabilito secondo un dosaggio in base al peso corporeo. La dose raccomandata di apixaban nei pazienti pediatrici di peso ≥ 35 kg è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2: raccomandazione della dose per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di peso ≥ 35 kg

| | Giorni 1-7 | Giorno 8 e successivi | | |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Peso corporeo (kg) | Schema posologico | Dose massima giornaliera | Schema posologico | Dose massima giornaliera |
| ≥ 35 | 10 mg due volte al giorno | 20 mg | 5 mg due volte al giorno | 10 mg |

Per i pazienti pediatrici di peso < 35 kg, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Eliquis granulato in capsule apribili e di Eliquis granulato rivestito in bustine.

In base alle linee guida di trattamento del TEV nella popolazione pediatrica, la durata complessiva della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento e del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose nei pazienti adulti e pediatrici

Una dose mattutina dimenticata deve essere assunta immediatamente quando ci si accorge e può essere assunta insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può essere assunta solo la sera stessa; il

paziente non deve assumere due dosi la mattina successiva. Il giorno seguente il paziente deve continuare ad assumere la dose regolare due volte al giorno come raccomandato.

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 ≥ 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

Pazienti adulti

Nei pazienti adulti 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 recidine 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 ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg, è necessaria una riduzione della dose (vedere il sottoparagrafo precedente relativo alla riduzione della dose). 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 adulti 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 recidine 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.

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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).

Popolazione pediatrica

In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili sui pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2), non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con

compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

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

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

Deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei 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) $> 2 \times$ ULN o bilirubina totale $\geq 1,5 \times$ 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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Peso corporeo

tTEV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli adulti (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).

La somministrazione di apixaban nei pazienti pediatrici segue un regime di dose fissa in base al peso corporeo (vedere 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 adulti 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 nei 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 nei 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 pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni non sono state stabilite in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione del TEV ricorrente. Non sono disponibili dati su neonati e per altre indicazioni (vedere anche paragrafo 5.1). Pertanto, Eliquis non è raccomandato per l'uso nei neonati e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione del TEV ricorrente.

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per l'indicazione di prevenzione del tromboembolismo. I dati al momento disponibili sulla prevenzione del tromboembolismo sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione nei pazienti adulti e pediatrici

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 (fondaparinix, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilate, 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 transcatetere 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).

Per gli adulti è disponibile un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban. Tuttavia, la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si può prendere in considerazione la trasfusione di plasma fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante. Tuttavia, non vi è alcuna esperienza clinica sull'uso di CCP a 4 fattori per fermare il sanguinamento nei pazienti pediatrici e adulti che hanno ricevuto 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 adulti 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).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA ≤ 165 mg al giorno.

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 nei 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 nei 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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con valvola cardiaca protesica, pertanto l'uso di apixaban 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 riniziato 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 transcatetere 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 riniziata 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 o di uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi. I cateteri epidurali o intratecali 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. Nel caso ci fosse questa necessità, e 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 può 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.

Non sono disponibili dati sui tempi di posizionamento o di rimozione del catetere neurassiale nei pazienti pediatrici in trattamento con apixaban. In questi casi, interrompere apixaban e prendere in considerazione un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

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

Apixaban non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata nei 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

Pazienti adulti

Dati clinici limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di apixaban nei 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, nei 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 recidine di TVP ed EP (tEV) (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 ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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 pediatrici

I pazienti pediatrici con compromissione renale severa non sono stati studiati, pertanto non devono essere trattati con apixaban (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

Negli adulti, un basso peso corporeo (< 60 kg) può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

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

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

Deve essere usato con cautela nei 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 ≥ 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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione 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). Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistemico concomitante con forti inibitori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 nei 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 sistematico concomitante con potenti induitori 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.

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistematico concomitante con forti induitori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 induuttore 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 induktör 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 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 P2Y12, 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).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA ≤ 165 mg al giorno.

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 (IC50 > 45 µM) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 (IC50 > 20 µM) 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 µM. 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 substratomediato 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).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti pediatrici. I dati sulle interazioni citate sopra sono stati ottenuti nei pazienti adulti e per la popolazione pediatrica si deve tenere conto delle avvertenze riportate nel paragrafo 4.4.

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

Negli adulti, 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 del 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 3 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 3 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) negli adulti per la FANV e il pTEV o il tTEV e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni per il tTEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Le frequenze delle reazioni avverse riportate nella Tabella 3 derivano dallo studio CV185325, nel quale i pazienti pediatrici hanno ricevuto apixaban per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Tabella 3: tabella delle reazioni avverse

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | | | |
| Anemia | Comune | Comune | Comune |
| Trombocitopenia | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | |
| Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi | Non comune | Non comune | Comune [‡] |
| Prurito | Non comune | Non comune* | Comune |
| Angioedema | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | | | |
| Emorragia cerebrale [†] | Non comune | Raro | Non nota |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | | |
| Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale) | Comune | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie vascolari</i> | | | |
| Emorragia, ematoma | Comune | Comune | Comune |
| Ipotensione (compresa ipotensione procedurale) | Comune | Non comune | Comune |
| Emorragia intraddominale | Non comune | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | | |
| Epistassi | Comune | Comune | Molto comune |
| Emottisi | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia del tratto respiratorio | Raro | Raro | Non nota |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | | |
| Nausea | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia gastrointestinale | Comune | Comune | Non nota |
| Emorragia emorroidale | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia della bocca | Non comune | Comune | Non nota |
| Ematochezia | Non comune | Non comune | Comune |
| Emorragia rettale, sanguinamento gengivale | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia retroperitoneale | Raro | Non nota | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|
| <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 | Comune |
| Aumento della gamma-glutamiltransferasi | Comune | Comune | Non nota |
| Aumento dell'alanina aminotransferasi | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | |
| Esantema della cute | Non comune | Comune | Comune |
| Alopecia | Non comune | Non comune | Comune |
| Eritema multiforme | Molto raro | Non nota | Non nota |
| Vasculite cutanea | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | | | |
| Emorragia muscolare | Raro | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | | |
| Ematuria | Comune | Comune | Comune |
| Nefropatia correlata agli anticoagulanti | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | | | |
| Emorragia vaginale anomala, emorragia urogenitale | Non comune | Comune | Molto comune [§] |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | |
| Sanguinamento del sito di somministrazione | Non comune | Non comune | Non nota |
| <i>Esami diagnostici</i> | | | |
| Sangue occulto positivo | Non comune | Non comune | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|
| <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 | Comune |
| Emorragia traumatica | Non comune | Non comune | Non nota |

* Nello studio CV185057 (prevenzione a lungo termine del 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).

‡ Include reazione anafilattica, ipersensibilità a farmaci e ipersensibilità.

§ Include flusso mestruale abbondante, sanguinamento intermenstruale ed emorragia vaginale.

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).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 1 studio clinico di fase I e 3 studi clinici di fase II/III in cui sono stati inclusi 970 pazienti. Di questi, 568 pazienti hanno ricevuto una o più dosi di apixaban per un'esposizione totale media rispettivamente di 1, 24, 331 e 80 giorni (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto dosi adattate al peso corporeo di una formulazione di apixaban adatta all'età.

Complessivamente, il profilo di sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni era simile a quello osservato negli adulti ed è stato generalmente costante tra le diverse fasce di età pediatrica.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti pediatrici sono state epistassi ed emorragia vaginale anomala (vedere Tabella 3 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

Nei pazienti pediatrici, epistassi (molto comune), emorragia vaginale anomala (molto comune), ipersensibilità e anafilassi (comune), prurito (comune), ipotensione (comune), ematochezia (comune), aumento dell'aspartato aminotransferasi (comune), alopecia (comune) ed emorragia post-procedurale (comune) sono state segnalate con maggiore frequenza rispetto agli adulti trattati con apixaban, ma nella stessa categoria di frequenza dei pazienti pediatrici nel braccio standard di cura (SOC); l'unica eccezione è stata l'emorragia vaginale anomala, che è stata segnalata come comune nel braccio SOC. In tutti i casi eccetto uno, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi epatiche nei pazienti pediatrici trattati in concomitanza con chemioterapia per una neoplasia maligna sottostante.

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 (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di apixaban per via orale in soggetti adulti 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 adulti 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.

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 mezzo efficace per gestire il sovradosaggio di apixaban.

Per le situazioni in cui è necessaria l'inattivazione dell'anticoagulazione a causa di un sanguinamento pericoloso o incontrollato, per gli adulti è disponibile un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (andexanet alfa) (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 un CCP a 4 fattori della durata di 30 minuti 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.

Nella popolazione pediatrica non è stabilito l'uso di un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si possono anche prendere in considerazione la trasfusione di plasma fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante.

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

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). Negli adulti, 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 sugli adulti 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. I risultati degli studi pediatrici su apixaban indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa.

La tabella 4 di seguito mostra l'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per ogni indicazione negli adulti. 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 4: Esposizione ad apixaban attesa allo steady-state ed attività anti-Fattore Xa

| | Apix. C_{\max} (ng/mL) | Apix. C_{\min} (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.

Popolazione pediatrica

Negli studi pediatrici su apixaban è stato utilizzato il saggio STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. I risultati di questi studi indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e l'attività anti-fattore Xa (AXA) è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa.

Nei diversi livelli di peso da 9 a ≥ 35 kg nello studio CV185155, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 27,1 (22,2) ng/mL e 71,9 (17,3) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di $C_{\min ss}$ e $C_{\max ss}$ tra 30,3 (22) ng/mL e 80,8 (16,8) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 2,5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185362, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 67,1 (30,2) ng/mL e 213 (41,7) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di $C_{\min ss}$ e $C_{\max ss}$ tra 71,3 (61,3) ng/mL e 230 (39,5) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185325, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 47,1 (57,2) ng/mL e 146 (40,2) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di $C_{\min ss}$ e $C_{\max ss}$ tra 50 (54,5) ng/mL e 144 (36,9) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

L'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per gli studi pediatrici suggeriscono che la fluttuazione picco-valle allo steady state delle concentrazioni di apixaban e dei livelli di AXA erano di circa 3 volte (min, max: 2,65-3,22) nella popolazione generale.

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 adulti 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 \geq 75 anni
- ipertensione
- diabete mellito
- insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA \geq II)

Studio ARISTOTLE

Nello studio ARISTOTLE un totale di 18.201 pazienti adulti 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 nei 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 CHADS₂ 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 5).

Tabella 5: risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE

| | Apixaban N = 9.120 n (%/anno) | Warfarin N = 9.081 n (%/anno) | Hazard ratio (95% IC) | p-value |
|-----------------------------|--|--|----------------------------------|----------------|
| 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 6). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

Tabella 6: obiettivi secondari nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio ARISTOTLE

| | Apixaban N = 9.088 n (%/anno) | Warfarin N = 9.052 n (%/anno) | Hazard ratio (95% CI) | p-value |
|--------------------------------|--|--|----------------------------------|----------------|
| Risultati sanguinamento | | | | |
| 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 |
| Altri obiettivi | | | | |
| 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 CHADS₂, 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 CHADS₂, 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 adulti 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 nei 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 CHADS₂ 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 CHADS₂ = 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 7).

Tabella 7: principali risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES

| | Apixaban N = 2.807 n (%/anno) | ASA N = 2.791 n (%/anno) | Hazard ratio (95% CI) | p-value |
|--|--|---|----------------------------------|----------------|
| 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 8).

Tabella 8: eventi di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale nello studio AVERROES

| | Apixaban N = 2.798 n (%/anno) | ASA N = 2.780 n (%/anno) | Hazard Ratio (95% IC) | p-value |
|------------------|--|---|----------------------------------|----------------|
| 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 adulti 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 CHA₂DS₂-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 adulti 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 nei 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 nei 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 negli adulti (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, nei 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 adulti 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 ≥ 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 9).

Tabella 9: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY

| | Apixaban N = 2.609 n (%) | Enoxaparina/ Warfarin N = 2.635 n (%) | Rischio relativo (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 10).

Tabella 10: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY

| | Apixaban N = 2.676 n (%) | Enoxaparina/ Warfarin N = 2.689 n (%) | Rischio relativo (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 adulti 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 11).

Tabella 11: 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) [‡] | 0,19 (0,11; 0,33) [‡] |
| 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 [†] | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11 (0,05; 0,26) | 0,15 (0,07; 0,32) |

| | 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 |
| EP non fatale [†] | 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) |

[‡]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)

† 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 12).

Tabella 12: 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 + CR NM | 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

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni

Lo studio CV185325 era uno studio randomizzato, controllato con principio attivo, in aperto, multicentrico, su apixaban per il trattamento del TEV nei pazienti pediatrici. Questo studio descrittivo di efficacia e sicurezza ha incluso 217 pazienti pediatrici con necessità di trattamento anticoagulante per la TEV e la prevenzione del TEV ricorrente; 137 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a < 18 anni), 44 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a < 12 anni), 32 pazienti nella fascia di età 3 (da 28 giorni a < 2 anni) e 4 pazienti nella fascia di età 4 (dalla nascita a < 28 giorni). La TEV indice è stata confermata mediante imaging ed è stata aggiudicata in modo indipendente. Prima della randomizzazione, i pazienti sono stati trattati con SOC anticoagulante per un massimo di 14 giorni (la durata media (DS) del trattamento con SOC anticoagulante prima dell'inizio del farmaco in studio è stata di 4,8 (2,5) giorni e il 92,3% dei pazienti ha iniziato il trattamento ≤ 7 giorni). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a una formulazione di apixaban appropriata per l'età (dosì aggiustate per il peso corporeo equivalenti a una dose di carico degli adulti di 10 mg BID per 7 giorni, seguita da

5 mg BID) o SOC. Per i pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni, il SOC era costituito da eparine a basso peso molecolare (EBPM), eparine non frazionate (ENF) o antagonisti della vitamina K (AVK). Per i pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 2 anni, il SOC era limitato alle eparine (ENF o EBPM). La fase di trattamento principale è durata da 42 a 84 giorni per i pazienti di età < 2 anni e 84 giorni per i soggetti di età > 2 anni. I soggetti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni che sono stati randomizzati al trattamento con apixaban hanno avuto la possibilità di continuare il trattamento con apixaban per altre 6-12 settimane nella fase di estensione.

L'endpoint primario di efficacia era il composito di tutte le recidive sintomatiche e asintomatiche di TEV aggiudicate e confermate da imaging e morte correlata a TEV. Nessun paziente in ciascun gruppo di trattamento è deceduto per TEV. Un totale di 4 (2,8%) pazienti nel gruppo apixaban e 2 (2,8%) pazienti nel gruppo SOC hanno avuto almeno 1 evento aggiudicato di recidiva sintomatica o asintomatica di TEV.

L'estensione dell'esposizione mediana per i 143 pazienti trattati nel braccio apixaban è stata di 84,0 giorni. L'esposizione ha superato gli 84 giorni per 67 (46,9%) pazienti. L'endpoint primario di sicurezza composito di sanguinamento maggiore e CRNM è stato osservato in 2 (1,4%) pazienti trattati con apixaban rispetto a 1 (1,4%) paziente trattato con SOC, con un RR di 0,99 (95% IC 0,1; 10,8). In tutti i casi si è trattato di un sanguinamento CRNM. È stato segnalato un sanguinamento minore in 51 (35,7%) pazienti nel gruppo apixaban e 21 (29,6%) pazienti nel gruppo SOC, con un RR di 1,19 (95% IC 0,8; 1,8).

Il sanguinamento maggiore era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento fatale; (ii) sanguinamento clinicamente manifesto associato a una riduzione dell'Hb di almeno 20 g/L (2 g/dL) in un periodo di 24 ore; (iii) sanguinamento retroperitoneale, polmonare, intracranico o che interessa il sistema nervoso centrale; e (iv) sanguinamento che richiede un intervento chirurgico in sala operatoria (inclusa radiologia interventistica).

Il sanguinamento CRNM era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento manifesto per il quale viene somministrato un prodotto ematico e che non è direttamente attribuibile alla condizione medica sottostante del soggetto e (ii) sanguinamento che richiede un intervento medico o chirurgico per ripristinare l'emostasi, da non eseguirsi in sala operatoria.

Il sanguinamento minore era definito come qualsiasi evidenza manifesta o macroscopica di sanguinamento che non soddisfa i criteri sopra indicati di sanguinamento maggiore o di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. Il sanguinamento mestruale era classificato come un sanguinamento minore invece che come un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante.

Nei 53 pazienti che sono entrati nella fase di estensione e sono stati trattati con apixaban, non è stato riportato alcun evento di TEV ricorrente sintomatico e asintomatico o di mortalità correlata a TEV. Nessun paziente nella fase di estensione ha sperimentato un evento emorragico maggiore o CRNM giudicato. Otto (8/53; 15,1%) pazienti nella fase di estensione hanno sperimentato eventi emorragici minori.

Si sono verificati 3 decessi nel gruppo apixaban e 1 decesso nel gruppo SOC, tutti valutati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento. Nessuno di questi decessi è stato dovuto a TEV o evento di sanguinamento in base alla valutazione condotta dal comitato indipendente di valutazione degli eventi.

Il database sulla sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici si basa sullo studio CV185325 per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente, integrato dallo studio PREVAPIX-ALL e dallo studio SAXOPHONE per la profilassi primaria del TEV, e dallo studio monodose CV185118. Include 970 pazienti pediatrici, 568 dei quali hanno ricevuto apixaban.

Non esiste alcuna indicazione pediatrica approvata per la profilassi primaria del TEV.

Prevenzione del TEV nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta o linfoma linfoblastico (LLA, LL)

Nello studio PREVAPIX-ALL, un totale di 512 pazienti di età da ≥ 1 a < 18 anni, con nuova diagnosi di LLA o LL, trattati con chemioterapia di induzione contenente asparaginasi, somministrata mediante un dispositivo di accesso venoso centrale a permanenza, sono stati randomizzati in rapporto 1:1, in aperto, alla tromboprofilassi con apixaban o standard di cura (senza anticoagulazione sistemica).

Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con 2,5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 13). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 2,5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione media nel braccio apixaban è stata di 25 giorni.

Tabella 13: dosaggio di apixaban nello studio PREVAPIX-ALL

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|---------------------|----------------------------|
| Da 6 a $< 10,5$ kg | 0,5 mg due volte al giorno |
| Da 10,5 a < 18 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 2 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di efficacia era un endpoint composito, aggiudicato, di eventi sintomatici e asintomatici non fatali comprendente trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi del seno venoso cerebrale e morte correlata a tromboembolia venosa. L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia è stata di 31 (12,1%) nel braccio apixaban rispetto a 45 (17,6%) nel braccio standard di cura. La riduzione del rischio relativo non ha raggiunto la significatività.

Gli endpoint di sicurezza sono stati aggiudicati secondo i criteri ISTH. L'endpoint primario di sicurezza, il sanguinamento maggiore, si è verificato nello 0,8% dei pazienti in ciascun braccio di trattamento. Si è verificato sanguinamento CRNM in 11 pazienti (4,3%) nel braccio apixaban e in 3 pazienti (1,2%) nel braccio standard di cura. L'evento di sanguinamento CRNM più comune che ha contribuito alla differenza tra i trattamenti è stato l'epistassi di intensità da lieve a moderata. Si sono verificati eventi di sanguinamento minore in 37 pazienti (14,5%) nel braccio apixaban e in 20 pazienti (7,8%) nel braccio standard di cura.

Prevenzione del tromboembolismo (TE) nei pazienti pediatrici con cardiopatia congenita o acquisita
SAXOPHONE era uno studio comparativo, randomizzato in rapporto 2:1, in aperto, multicentrico, condotto nei pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni con cardiopatia congenita o acquisita che necessitavano di terapia anticoagulante. I pazienti sono stati trattati con apixaban o tromboprofilassi standard con un antagonista della vitamina K o eparina a basso peso molecolare. Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di 5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 14). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione media nel braccio apixaban è stata di 331 giorni.

Tabella 14: dosaggio di apixaban nello studio SAXOPHONE

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|--------------------|----------------------------|
| Da 6 a < 9 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 9 a < 12 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 12 a < 18 kg | 2 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 3 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 4 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di sicurezza, un endpoint composito, aggiudicato, comprendente sanguinamento maggiore e CRNM, definiti secondo i criteri ISTH, si è verificato in 1 (0,8%) dei 126 pazienti nel braccio apixaban e in 3 (4,8%) dei 62 pazienti nel braccio standard di cura. Gli endpoint secondari di sicurezza relativi a eventi di sanguinamento maggiore, di sanguinamento CRNM e tutti i sanguinamenti aggiudicati presentavano incidenza simile tra i due bracci di trattamento. L'endpoint secondario di sicurezza che includeva interruzione del farmaco per evento avverso, intollerabilità o sanguinamento è stato riportato in 7 (5,6%) soggetti nel braccio apixaban e in 1 (1,6%) soggetto nel braccio standard di cura. Nessuno dei pazienti nei due bracci di trattamento ha manifestato un evento tromboembolico. Non si è verificato alcun decesso nei due bracci di trattamento.

Lo studio aveva un disegno prospettico per la valutazione descrittiva dell'efficacia e della sicurezza in considerazione del basso livello di incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici atteso in questa popolazione. In considerazione della bassa incidenza di tromboembolia osservata in questo studio, non è stato possibile stabilire un rapporto rischio/beneficio definitivo.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento del tromboembolismo venoso con Eliquis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Negli adulti, 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 ≥ 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 frantumante 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.

Popolazione pediatrica

Apixaban è rapidamente assorbito e raggiunge concentrazioni massime (C_{max}) circa 2 ore dopo la somministrazione della dose singola.

Distribuzione

Negli adulti, 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 negli adulti, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. Negli adulti, l'escrezione renale di apixaban ha rappresentato 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.

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

Nei pazienti pediatrici, apixaban ha una clearance totale apparente di circa 3,0 L/h.

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).

Non sono disponibili dati specifici nella popolazione pediatrica sul legame di apixaban alle proteine plasmatiche.

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.

Nei pazienti pediatrici di ≥ 2 anni di età, la compromissione renale severa è definita come una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore a $30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ di superficie corporea (BSA). Nello studio CV185325, nei pazienti di età inferiore a 2 anni, le soglie che definiscono la compromissione renale severa in base al sesso e all'età post-natale sono riassunte nella seguente Tabella 15; ciascuna corrisponde a una $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ BSA per i pazienti di ≥ 2 anni di età.

Tabella 15: soglie di idoneità dell'eGFR per lo studio CV185325

| Età post-natale (sesso) | Intervallo di riferimento della GFR (mL/min/1,73 m ²) | Soglia di idoneità per eGFR* |
|--|---|------------------------------|
| 1 settimana (sesso maschile e femminile) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2-8 settimane (sesso maschile e femminile) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| Da > 8 settimane a < 2 anni (sesso maschile e femminile) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2-12 anni (sesso maschile e femminile) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso maschile) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso femminile) | 126 ± 22 | ≥ 30 |

*Soglia di idoneità per la partecipazione allo studio CV185325, dove la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata calcolata con l'equazione aggiornata di Bedside Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Questa soglia per protocollo corrispondeva all'eGFR al di sotto della quale si considerava che un paziente candidato avesse una "funzionalità renale inadeguata" che ne precludeva la partecipazione allo studio CV185325. Ogni soglia era definita come $\text{eGFR} < 30\%$ di 1 deviazione standard (DS) al di sotto dell'intervallo di riferimento della GFR per età e sesso. I valori di soglia per i pazienti di età < 2 anni corrispondono a un'eGFR $< 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$, la definizione convenzionale di insufficienza renale severa nei pazienti di > 2 anni di età.

I pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare $\leq 55 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ non hanno partecipato allo studio CV185325, sebbene quelli con livelli da lievi a moderati di compromissione renale (eGFR da ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ BSA) fossero idonei. In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili in tutti i pazienti pediatrici trattati con apixaban, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

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.

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

Sesso

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

Le differenze di sesso nelle proprietà farmacocinetiche non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

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 nei pazienti che hanno ricevuto apixaban sono stati generalmente coerenti con i risultati della fase I.

Le differenze nelle proprietà farmacocinetiche per quanto riguarda l'origine etnica e la razza non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

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.

La somministrazione di apixaban ai pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo.

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Negli adulti, il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e i vari endpoints PD (attività anti-fattore Xa [AXA], 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.

Analogamente, i risultati della valutazione PK/PD nei pazienti pediatrici indicano una correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA. Questa osservazione è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti.

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 100 x 1 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 <https://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 0,15 mg granulato in capsule apribili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 0,15 mg di apixaban

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula da 0,15 mg contiene fino a 124 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in capsule apribili.

Il granulato è di colore da bianco a biancastro. È fornito in capsule rigide con un corpo trasparente e un cappuccio giallo opaco, che devono essere aperte prima della somministrazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di peso compreso tra 4 kg e < 5 kg

Il trattamento con apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di terapia anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

La dose raccomandata di apixaban è basata sul peso corporeo del paziente, come mostrato nella Tabella 1. Man mano che il trattamento progredisce, la dose deve essere aggiustata in base al peso corporeo. Per i pazienti di peso ≥ 35 kg, Eliquis 2,5 mg e 5 mg compresse rivestite con film può essere somministrato due volte al giorno, senza superare la dose massima giornaliera. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Eliquis 2,5 mg e 5 mg compresse rivestite con film per le istruzioni di somministrazione.

Per il peso non elencato nella tabella del dosaggio, non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose.

Tabella 1: raccomandazione della dose per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, in base al peso in kg

| Forme farmaceutiche | Peso corporeo (kg) | Giorni 1-7 | | Giorno 8 e successivi | |
|---|--------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | | Schema posologico | Dose massima giornaliera | Schema posologico | Dose massima giornaliera |
| Granulato in capsule apribili 0,15 mg | Da 4 a < 5 | 0,6 mg due volte al giorno | 1,2 mg | 0,3 mg due volte al giorno | 0,6 mg |
| Granulato rivestito in bustina 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | Da 5 a < 6 | 1 mg due volte al giorno | 2 mg | 0,5 mg due volte al giorno | 1 mg |
| | Da 6 a < 9 | 2 mg due volte al giorno | 4 mg | 1 mg due volte al giorno | 2 mg |
| | Da 9 a < 12 | 3 mg due volte al giorno | 6 mg | 1,5 mg due volte al giorno | 3 mg |
| | Da 12 a < 18 | 4 mg due volte al giorno | 8 mg | 2 mg due volte al giorno | 4 mg |
| | Da 18 a < 25 | 6 mg due volte al giorno | 12 mg | 3 mg due volte al giorno | 6 mg |
| | Da 25 a < 35 | 8 mg due volte al giorno | 16 mg | 4 mg due volte al giorno | 8 mg |
| Compresse rivestite con film 2,5 mg e 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg due volte al giorno | 20 mg | 5 mg due volte al giorno | 10 mg |

In base alle linee guida di trattamento del TEV nella popolazione pediatrica, la durata complessiva della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento e del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose

Una dose mattutina dimenticata deve essere assunta immediatamente quando ci si accorge e può essere assunta insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può essere assunta solo la sera stessa; il paziente non deve assumere due dosi la mattina successiva. Il giorno seguente il paziente deve continuare ad assumere la dose regolare due volte al giorno come raccomandato.

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

Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici.

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 ≥ 2.

Compromissione renale

Pazienti adulti

Nei pazienti adulti 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 $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ (133 micromoli/L) associata ad una età ≥ 80 anni o ad un peso corporeo $\leq 60 \text{ kg}$, è necessaria una riduzione della dose (vedere il sottoparagrafo precedente relativo alla riduzione della dose). 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 adulti 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.

Nei pazienti con clearance della creatinina $< 15 \text{ mL/min}$, o nei 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).

Popolazione pediatrica

In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2), non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

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

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

Deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei 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) $> 2 \times \text{ULN}$ o bilirubina totale $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ 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

La somministrazione di apixaban nei pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni non sono state stabilite in indicazioni diverse dal trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e dalla prevenzione del TEV ricorrente. Non sono disponibili dati su neonati e per altre indicazioni (vedere anche paragrafo 5.1). Pertanto, Eliquis non è raccomandato per l'uso nei neonati e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione del TEV ricorrente.

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per l'indicazione di prevenzione del tromboembolismo. I dati al momento disponibili sulla prevenzione del tromboembolismo sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale

Ogni capsula apribile è solo monouso.

La capsula apribile NON deve essere deglutita. La capsula deve essere aperta e l'intero contenuto deve essere versato in un liquido e somministrato. Eliquis granulato deve essere miscelato con acqua o latte artificiale, come descritto nelle istruzioni per l'uso. La miscela liquida deve essere somministrata entro 2 ore dalla preparazione. In alternativa, per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire, la miscela liquida può essere somministrata attraverso un tubo per gastrostomia e un tubo nasogastrico.

Nelle istruzioni per l'uso sono riportate istruzioni dettagliate per l'uso di questo medicinale.

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 (fondaparinix, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilato, 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 transcatetere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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).

Benché 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).

Per gli adulti è disponibile un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban. Tuttavia, la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si possono anche prendere in considerazione la trasfusione di plasma fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante. Tuttavia, non c'è alcuna esperienza clinica con l'uso di CCP a 4 fattori per fermare il sanguinamento nei pazienti pediatrici e adulti che hanno ricevuto 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.

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati con apixaban e ASA \leq 165 mg al giorno in concomitanza.

Pazienti con valvola cardiaca protesica

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con valvola cardiaca protesica, pertanto l'uso di apixaban 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 riniziato 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 transcatetere 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 riniziata il prima possibile.

Anestesia o puntura spinale/epidurale

Non sono disponibili dati sui tempi di posizionamento o di rimozione del catetere neurassiale nei pazienti pediatrici in trattamento con apixaban. In questi casi, interrompere il trattamento con apixaban e prendere in considerazione un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

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 o di uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi. I cateteri epidurali o intratecali 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. 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 nei 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

Pazienti pediatrici

I pazienti pediatrici con compromissione renale severa non sono stati studiati, pertanto non devono essere trattati con apixaban (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti adulti

Dati clinici limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di apixaban nei 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, nei 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 una età ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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).

Peso corporeo

Negli adulti, un basso peso corporeo (< 60 kg) può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

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

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

Deve essere usato con cautela nei 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)

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistematico concomitante con forti inibitori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 nei 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 sistematico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp si applicano le seguenti raccomandazioni (vedere paragrafo 4.5):

- per il trattamento della TVP, apixaban non deve essere usato in quanto l'efficacia potrebbe essere compromessa.

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistematico concomitante con forti induttori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da carenza di saccarosio-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti pediatrici. I dati sulle interazioni citate di seguito sono stati ottenuti nei pazienti adulti e per la popolazione pediatrica si deve tenere conto delle avvertenze riportate nel paragrafo 4.4.

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 sistematico 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, per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistematica 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 sistematico 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).

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 P2Y12, 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 sulfinpirazone) 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).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati con apixaban e ASA \leq 165 mg al giorno in concomitanza.

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 (IC₅₀ > 45 μ M) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 (IC₅₀ > 20 μ 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 μ 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).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti pediatrici. I dati sulle interazioni citate sopra sono stati ottenuti nei pazienti adulti e per la popolazione pediatrica si deve tenere conto delle avvertenze riportate nel paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di apixaban in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di apixaban durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se apixaban o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di apixaban nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino 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

Popolazione adulta

Apixaban è stato valutato 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 4.000 pazienti negli studi nel trattamento del 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) negli adulti per la pTEV, la FANV ed il tTEV e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni per il tTEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Le frequenze delle reazioni avverse riportate nella Tabella 2 per i pazienti pediatrici derivano dallo studio CV185325, nel quale hanno ricevuto apixaban per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Tabella 2: tabella delle reazioni avverse

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|--|--|--|--|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | | | | |
| Anemia | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Trombocitopenia | Non comune | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | | |
| Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi | Raro | Non comune | Non comune | Comune [‡] |
| Prurito | Non comune | Non comune | Non comune* | Comune |
| Angioedema | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | | | | |
| Emorragia cerebrale [†] | Non nota | Non comune | Raro | Non nota |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | | | |
| Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale) | Raro | Comune | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie vascolari</i> | | | | |
| Emorragia, ematoma | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Ipotensione (compresa ipotensione procedurale) | Non comune | Comune | Non comune | Comune |
| Emorragia intraddominale | Non nota | Non comune | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | | | |
| Epistassi | Non comune | Comune | Comune | Molto comune |
| Emottisi | Raro | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia del tratto respiratorio | Non nota | Raro | Raro | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | | | |
| Nausea | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia gastrointestinale | Non comune | Comune | Comune | Non nota |
| Emorragia emorroidale | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia della bocca | Non nota | Non comune | Comune | Non nota |
| Ematochezia | Non comune | Non comune | Non comune | Comune |
| Emorragia rettale, sanguinamento gengivale | Raro | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia retroperitoneale | Non nota | Raro | Non nota | 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 | Comune |
| Aumento della gamma-glutamiltransferasi | Non comune | Comune | Comune | Non nota |
| Aumento dell'alanina aminotransferasi | Non comune | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | | |
| Esantema della cute | Non nota | Non comune | Comune | Comune |
| Alopecia | Raro | Non comune | Non comune | Comune |
| Eritema multiforme | Non nota | Molto raro | Non nota | Non nota |
| Vasculite cutanea | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | | | | |
| Emorragia muscolare | Raro | Raro | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | | | |
| Ematuria | Non comune | Comune | Comune | Comune |
| Nefropatia correlata agli anticoagulanti | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | | | | |
| Emorragia vaginale anomala, emorragia urogenitale | Non comune | Non comune | Comune | Molto 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | | |
| Sanguinamento del sito di somministrazione | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| <i>Esami diagnostici</i> | | | | |
| Sangue occulto positivo | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i> | | | | |
| Contusione | Comune | 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 | Comune |
| Emorragia traumatica | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |

* Nello studio CV185057 (prevenzione a lungo termine del 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).

‡ Include reazione anafilattica, ipersensibilità a farmaci e ipersensibilità.

§ Include flusso mestruale abbondante, sanguinamento intermestruale ed emorragia vaginale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 1 studio clinico di fase I e 3 studi clinici di fase II/III in cui sono stati inclusi 970 pazienti. Di questi, 568 pazienti hanno ricevuto una o più dosi di apixaban per un'esposizione totale media rispettivamente di 1, 24, 331 e 80 giorni (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto dosi adattate al peso corporeo di una formulazione di apixaban adatta all'età. Complessivamente, il profilo di sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni era simile a quello osservato negli adulti ed è stato generalmente costante tra le diverse fasce di età pediatrica.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti pediatrici sono state epistassi ed emorragia vaginale anomala (vedere Tabella 2 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

Nei pazienti pediatrici, epistassi (molto comune), emorragia vaginale anomala (molto comune), ipersensibilità e anafilassi (comune), prurito (comune), ipotensione (comune), ematochezia (comune), aumento dell'aspartato aminotransferasi (comune), alopecia (comune) ed emorragia post-procedurale (comune) sono state segnalate con maggiore frequenza rispetto agli adulti trattati con apixaban, ma nella stessa categoria di frequenza dei pazienti pediatrici nel braccio standard di cura (SOC); l'unica eccezione è stata l'emorragia vaginale anomala, che è stata segnalata come comune nel braccio SOC.

In tutti i casi eccetto uno, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi epatiche nei pazienti pediatrici trattati in concomitanza con chemioterapia per una neoplasia maligna sottostante.

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 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 (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di apixaban per via orale in soggetti adulti 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 comportato reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Nei soggetti adulti 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.

Quando una dose singola di apixaban da 5 mg è stata somministrata per via orale, nei soggetti adulti 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 mezzo efficace per gestire il sovradosaggio di apixaban.

Per le situazioni in cui è necessaria l'inattivazione dell'anticoagulazione a causa di un sanguinamento pericoloso o incontrollato, per gli adulti è disponibile un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (andexanet alfa) (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 un CCP a 4 fattori della durata di 30 minuti in soggetti sani. Tuttavia, non c'è alcuna 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.

Nella popolazione pediatrica non è stabilito l'uso di un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si possono anche prendere in considerazione la trasfusione di plasma fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante.

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

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). Negli adulti, 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. I risultati degli studi pediatrici su apixaban indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa. I risultati relativi all'AXA presentati di seguito sono stati ottenuti con il saggio STA® Liquid Anti-Xa Apixaban.

Nei diversi livelli di peso da 9 a ≥ 35 kg nello studio CV185155, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 27,1 (22,2) ng/mL e 71,9 (17,3) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di C_{minss} e C_{maxss} tra 30,3 (22) ng/mL e 80,8 (16,8) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 2,5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185362, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 67,1 (30,2) ng/mL e 213 (41,7) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di C_{minss} e C_{maxss} tra 71,3 (61,3) ng/mL e 230 (39,5) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185325, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 47,1 (57,2) ng/mL e 146 (40,2) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di C_{minss} e C_{maxss} tra 50 (54,5) ng/mL e 144 (36,9) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

L'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per gli studi pediatrici suggeriscono che la fluttuazione picco-valle allo steady state delle concentrazioni di apixaban e dei livelli di AXA erano di circa 3 volte (min, max: 2,65-3,22) nella popolazione generale.

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

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni

Lo studio CV185325 era uno studio randomizzato, controllato con principio attivo, in aperto, multicentrico, su apixaban per il trattamento del TEV nei pazienti pediatrici. Questo studio descrittivo di efficacia e sicurezza ha incluso 217 pazienti pediatrici con necessità di trattamento anticoagulante per la TEV e la prevenzione del TEV ricorrente; 137 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a < 18 anni), 44 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a < 12 anni), 32 pazienti nella fascia di età 3 (da 28 giorni a < 2 anni) e 4 pazienti nella fascia di età 4 (dalla nascita a < 28 giorni). La TEV indice è stata confermata mediante imaging ed è stata aggiudicata in modo indipendente. Prima della randomizzazione, i pazienti sono stati trattati con SOC anticoagulante per un massimo di 14 giorni (la durata media (DS) del trattamento con SOC anticoagulante prima dell'inizio del farmaco in studio è stata di 4,8 (2,5) giorni e il 92,3% dei pazienti ha iniziato il trattamento ≤ 7 giorni). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a una formulazione di apixaban appropriata per l'età (dosi aggiustate per il peso corporeo equivalenti a una dose di carico di 10 mg BID per 7 giorni, seguita da 5 mg BID negli adulti) o SOC. Per i pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni, il SOC era costituito da eparine a basso peso molecolare (EBPM), eparine non frazionate (ENF) o antagonisti della vitamina K (AVK). Per i pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 2 anni, il SOC era limitato alle eparine (ENF o EBPM). La fase di trattamento principale è durata da 42 a 84 giorni per i pazienti di età < 2 anni e 84 giorni per i pazienti di età > 2 anni. I pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni che sono stati randomizzati al trattamento con apixaban hanno avuto la possibilità di continuare il trattamento con apixaban per altre 6-12 settimane nella fase di estensione.

L'endpoint primario di efficacia era il composito di tutte le recidive aggiudicate sintomatiche e asintomatiche di TEV e confermate da imaging e valutate e morte correlata a TEV. Nessun paziente in nessuno dei gruppi di trattamento è deceduto per TEV. Un totale di 4 (2,8%) pazienti nel gruppo apixaban e 2 (2,8%) pazienti nel gruppo SOC hanno avuto almeno 1 evento aggiudicato di recidiva sintomatica o asintomatica di TEV.

L'estensione dell'esposizione mediana per i 143 pazienti trattati nel braccio apixaban è stata di 84,0 giorni. L'esposizione ha superato gli 84 giorni per 67 (46,9%) pazienti. L'endpoint primario di sicurezza composito di sanguinamento maggiore e CRNM è stato osservato in 2 (1,4%) pazienti trattati con apixaban rispetto a 1 (1,4%) paziente trattato con SOC, con un RR di 0,99 (95% IC 0,1; 10,8). In tutti i casi si è trattato di un sanguinamento CRNM. È stato segnalato un sanguinamento minore in 51 (35,7%) pazienti nel gruppo apixaban e 21 (29,6%) pazienti nel gruppo SOC, con un RR di 1,19 (95% IC 0,8; 1,8).

Il sanguinamento maggiore era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento fatale; (ii) sanguinamento clinicamente manifesto associato a una riduzione dell'Hb di almeno 20 g/L (2 g/dL) in un periodo di 24 ore; (iii) sanguinamento retroperitoneale, polmonare, intracranico o che interessa il sistema nervoso centrale; e (iv) sanguinamento che richiede un intervento chirurgico in sala operatoria (inclusa radiologia interventistica).

Il sanguinamento CRNM era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento manifesto per il quale viene somministrato un prodotto ematico e che non è direttamente attribuibile alla condizione medica sottostante del soggetto e (ii) sanguinamento che

richiede un intervento medico o chirurgico per ripristinare l'emostasi, da non eseguirsi in sala operatoria.

Il sanguinamento minore era definito come qualsiasi evidenza manifesta o macroscopica di sanguinamento che non soddisfa i criteri sopra indicati di sanguinamento maggiore o di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. Il sanguinamento mestruale era classificato come un sanguinamento minore invece che come un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante.

In 53 pazienti che sono entrati nella fase di estensione e sono stati trattati con apixaban, non è stato segnalato nessun evento di recidiva sintomatica o asintomatica di TEV o mortalità correlata a TEV. Nessun paziente nella fase di estensione ha manifestato un evento di sanguinamento aggiudicato maggiore o CRNM. Otto (8/53; 15,1%) pazienti nella fase di estensione hanno manifestato eventi di sanguinamento minore.

Si sono verificati 3 decessi nel gruppo apixaban e 1 decesso nel gruppo SOC, tutti valutati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento. Nessuno di questi decessi è stato dovuto a TEV o evento di sanguinamento in base alla valutazione condotta dal comitato indipendente di valutazione degli eventi.

Il database sulla sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici si basa sullo studio CV185325 per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente, integrato dallo studio PREVAPIX-ALL e dallo studio SAXOPHONE per la profilassi primaria del TEV, e dallo studio monodose CV185118. Include 970 pazienti pediatrici, 568 dei quali hanno ricevuto apixaban.

Non esiste alcuna indicazione pediatrica approvata per la profilassi primaria del TEV.

Prevenzione del TEV nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta o linfoma linfoblastico (LLA, LL)

Nello studio PREVAPIX-ALL, un totale di 512 pazienti di età da ≥ 1 a < 18 anni, con nuova diagnosi di LLA o LL, trattati con chemioterapia di induzione contenente asparaginasi, somministrata mediante un dispositivo di accesso venoso centrale a permanenza, sono stati randomizzati in rapporto 1:1, in aperto, alla tromboprofilassi con apixaban o standard di cura (senza anticoagulazione sistemica).

Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con 2,5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 3). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 2,5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione mediana nel braccio apixaban è stata di 25 giorni.

Tabella 3: dosaggio di apixaban nello studio PREVAPIX-ALL

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|---------------------|----------------------------|
| Da 6 a $< 10,5$ kg | 0,5 mg due volte al giorno |
| Da 10,5 a < 18 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 2 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di efficacia era un endpoint composito di eventi aggiudicati sintomatici e asintomatici non fatali comprendente trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi del seno venoso cerebrale e morte correlata a tromboembolia venosa. L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia è stata di 31 (12,1%) nel braccio apixaban rispetto a 45 (17,6%) nel braccio standard di cura. La riduzione del rischio relativo non ha raggiunto la significatività.

Gli endpoint di sicurezza sono stati aggiudicati secondo i criteri ISTH. L'endpoint primario di sicurezza, il sanguinamento maggiore, si è verificato nello 0,8% dei pazienti in ciascun braccio di trattamento. Si è verificato sanguinamento CRNM in 11 pazienti (4,3%) nel braccio apixaban e in 3 pazienti (1,2%) nel braccio standard di cura. L'evento di sanguinamento CRNM più comune che ha

contribuito alla differenza tra i trattamenti è stato l'epistassi di intensità da lieve a moderata. Si sono verificati eventi di sanguinamento minore in 37 pazienti (14,5%) nel braccio apixaban e in 20 pazienti (7,8%) nel braccio standard di cura.

Prevenzione del tromboembolismo (TE) nei pazienti pediatrici con cardiopatia congenita o acquisita
SAXOPHONE era uno studio comparativo, randomizzato in rapporto 2:1, in aperto, multicentrico, condotto nei pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni con cardiopatia congenita o acquisita che necessitavano di terapia anticoagulante. I pazienti sono stati trattati con apixaban o tromboprofilassi standard con un antagonista della vitamina K o eparina a basso peso molecolare. Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di 5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 4). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione media nel braccio apixaban è stata di 331 giorni.

Tabella 4: dosaggio di apixaban nello studio SAXOPHONE

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|--------------------|----------------------------|
| Da 6 a < 9 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 9 a < 12 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 12 a < 18 kg | 2 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 3 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 4 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di sicurezza, un endpoint composito, aggiudicato, comprendente sanguinamento maggiore e CRNM, definiti secondo i criteri ISTH, si è verificato in 1 (0,8%) dei 126 pazienti nel braccio apixaban e in 3 (4,8%) dei 62 pazienti nel braccio standard di cura. Gli endpoint secondari di sicurezza relativi a eventi di sanguinamento maggiore, di sanguinamento CRNM e tutti i sanguinamenti aggiudicati presentavano incidenza simile tra i due bracci di trattamento. L'endpoint secondario di sicurezza che includeva interruzione del farmaco per evento avverso, intollerabilità o sanguinamento è stato riportato in 7 (5,6%) soggetti nel braccio apixaban e in 1 (1,6%) soggetto nel braccio standard di cura. Nessuno dei pazienti nei due bracci di trattamento ha manifestato un evento tromboembolico. Non si è verificato alcun decesso nei due bracci di trattamento.

Lo studio aveva un disegno prospettico per la valutazione descrittiva dell'efficacia e della sicurezza in considerazione del basso livello di incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici atteso in questa popolazione. In considerazione della bassa incidenza di tromboembolia osservata in questo studio, non è stato possibile stabilire un rapporto rischio/beneficio definitivo.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento del tromboembolismo venoso con Eliquis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Apixaban è rapidamente assorbito e nei pazienti pediatrici raggiunge concentrazioni massime (C_{max}) circa 2 ore dopo la somministrazione della dose singola.

Negli adulti, 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 frantumante 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

Negli adulti, 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 negli adulti, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. Negli adulti, l'escrezione renale di apixaban ha rappresentato 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.

Negli adulti, apixaban ha una clearance totale di circa 3,3 L/h e un'emivita di circa 12 ore. Nei pazienti pediatrici, apixaban ha una clearance totale apparente di circa 3,0 L/h.

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).

Compromissione renale

Nei pazienti pediatrici di \geq 2 anni di età, la compromissione renale severa è definita come una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 30 mL/min/1,73 m² di superficie corporea (BSA). Nello studio CV185325, nei pazienti di età inferiore a 2 anni, le soglie che definiscono la compromissione renale severa in base al sesso e all'età post-natale sono riassunte nella seguente Tabella 5; ciascuna corrisponde a una eGFR < 30 mL/min/1,73 m² BSA per i pazienti di \geq 2 anni di età.

Tabella 5: soglie di idoneità dell'eGFR per lo studio CV185325

| Età post-natale (sesso) | Intervallo di riferimento della GFR (mL/min/1,73 m²) | Soglia di idoneità per eGFR* |
|--|--|-------------------------------------|
| 1 settimana (sesso maschile e femminile) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2-8 settimane (sesso maschile e femminile) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| Da > 8 settimane a < 2 anni (sesso maschile e femminile) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2-12 anni (sesso maschile e femminile) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso maschile) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso femminile) | 126 ± 22 | ≥ 30 |

*Soglia di idoneità per la partecipazione allo studio CV185325, dove la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata calcolata con l'equazione aggiornata di Bedside Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Questa soglia per protocollo corrispondeva all'eGFR al di sotto della quale si considerava che un paziente candidato avesse una "funzionalità renale inadeguata" che ne precludeva la partecipazione allo studio CV185325. Ogni soglia era definita come eGFR < 30% di 1 deviazione standard (DS) al di sotto dell'intervallo di riferimento della GFR per età e sesso. I valori di soglia per i pazienti di età < 2 anni corrispondono a un'eGFR < 30 mL/min/1,73 m², la definizione convenzionale di insufficienza renale severa nei pazienti di > 2 anni di età.

I pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare ≤ 55 mL/min/1,73 m² non hanno partecipato allo studio CV185325, sebbene quelli con livelli da lievi a moderati di compromissione renale (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m² BSA) fossero idonei. In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili in tutti i pazienti pediatrici trattati con apixaban, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

Negli adulti, 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 adulti 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

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

In uno studio di confronto su adulti 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

Le differenze di sesso nelle proprietà farmacocinetiche non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Negli adulti, l'esposizione all'apixaban è risultata approssimativamente del 18% più alta nelle donne rispetto agli uomini.

Origine etnica e razza

Le differenze nelle proprietà farmacocinetiche per quanto riguarda l'origine etnica e la razza non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Peso corporeo

La somministrazione di apixaban ai pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo.

In adulti, 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

In adulti 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). Analogamente, i risultati della valutazione PK/PD nei pazienti pediatrici indicano una correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA. Questa osservazione è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della fertilità e dello sviluppo embrio-fetale e giovanile.

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

Contenuto del granulato

Ipmellosa (E464)

Sfere di zucchero (composte da sciroppo di zucchero, amido di mais (E1450) e saccarosio)

Involucro della capsula

Gelatina (E441)
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro nero da stampa

Shellac (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Ossido di ferro nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta miscelato con acqua o latte artificiale, la miscela liquida deve essere usata entro 2 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con un sigillo a induzione in alluminio e un cappuccio in polipropilene a prova di bambino confezionato in una scatola di cartone.

Ogni flacone contiene 28 capsule apribili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nelle istruzioni per l'uso sono fornite istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione della dose.

Il medicinale non utilizzato e 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/1/11/691/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 maggio 2011

Data del rinnovo più recente: 11 gennaio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 0,5 mg granulato rivestito in bustina
Eliquis 1,5 mg granulato rivestito in bustina
Eliquis 2 mg granulato rivestito in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eliquis 0,5 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene un granulo rivestito da 0,5 mg di apixaban.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 10 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Eliquis 1,5 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene tre granuli rivestiti da 0,5 mg (1,5 mg) di apixaban.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 30 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Eliquis 2,0 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene quattro granuli rivestiti da 0,5 mg (2 mg) di apixaban.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 40 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

0,5 mg di granulato rivestito confezionato in bustine da 0,5, 1,5 e 2 mg.
Colore rosa e forma rotonda (diametro 3 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di peso compreso tra 5 kg e < 35 kg

Il trattamento con apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni deve essere iniziato dopo almeno 5 giorni di terapia anticoagulante parenterale iniziale (vedere paragrafo 5.1).

La dose raccomandata di apixaban è basata sul peso corporeo del paziente, come mostrato nella Tabella 1. Man mano che il trattamento progredisce, la dose deve essere aggiustata in base al peso corporeo. Per i pazienti di peso ≥ 35 kg, Eliquis 2,5 mg e 5 mg compresse rivestite con film può essere somministrato due volte al giorno, senza superare la dose massima giornaliera. Vedere il riassunto

delle caratteristiche del prodotto di Eliquis 2,5 mg e 5 mg compresse rivestite con film per le istruzioni di somministrazione.

Per il peso non elencato nella tabella del dosaggio, non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose.

Tabella 1: raccomandazione della dose per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, in base al peso in kg

| Forme farmaceutiche | Peso corporeo (kg) | Giorni 1-7 | | Giorno 8 e successivi | |
|---|--------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | | Schema posologico | Dose massima giornaliera | Schema posologico | Dose massima giornaliera |
| Granulato in capsule apribili 0,15 mg | Da 4 a < 5 | 0,6 mg due volte al giorno | 1,2 mg | 0,3 mg due volte al giorno | 0,6 mg |
| Granulato rivestito in bustina 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | Da 5 a < 6 | 1 mg due volte al giorno | 2 mg | 0,5 mg due volte al giorno | 1 mg |
| | Da 6 a < 9 | 2 mg due volte al giorno | 4 mg | 1 mg due volte al giorno | 2 mg |
| | Da 9 a < 12 | 3 mg due volte al giorno | 6 mg | 1,5 mg due volte al giorno | 3 mg |
| | Da 12 a < 18 | 4 mg due volte al giorno | 8 mg | 2 mg due volte al giorno | 4 mg |
| | Da 18 a < 25 | 6 mg due volte al giorno | 12 mg | 3 mg due volte al giorno | 6 mg |
| | Da 25 a < 35 | 8 mg due volte al giorno | 16 mg | 4 mg due volte al giorno | 8 mg |
| Compresse rivestite con film 2,5 mg e 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg due volte al giorno | 20 mg | 5 mg due volte al giorno | 10 mg |

In base alle linee guida di trattamento del TEV nella popolazione pediatrica, la durata complessiva della terapia deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento e del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose

Una dose mattutina dimenticata deve essere assunta immediatamente quando ci si accorge e può essere assunta insieme alla dose serale. Una dose serale dimenticata può essere assunta solo la sera stessa; il paziente non deve assumere due dosi la mattina successiva. Il giorno seguente il paziente deve continuare ad assumere la dose regolare due volte al giorno come raccomandato.

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

Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici.

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 ≥ 2 .

Compromissione renale

Pazienti adulti

Nei pazienti adulti 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 ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg, è necessaria una riduzione della dose (vedere il sottoparagrafo precedente relativo alla riduzione della dose). 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 adulti 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.

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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).

Popolazione pediatrica

In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.2), non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

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

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

Deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei 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) $> 2 \times$ ULN o bilirubina totale $\geq 1,5 \times$ 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

La somministrazione di apixaban nei pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni non sono state stabilite in indicazioni diverse dal trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e dalla prevenzione del TEV ricorrente. Non sono disponibili dati su neonati e per altre indicazioni (vedere anche paragrafo 5.1). Pertanto, Eliquis non è raccomandato per l'uso nei neonati e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni in indicazioni diverse dal trattamento del TEV e dalla prevenzione del TEV ricorrente.

La sicurezza e l'efficacia di Eliquis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per l'indicazione di prevenzione del tromboembolismo. I dati al momento disponibili sulla prevenzione del tromboembolismo sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale

Ogni bustina è solo monouso. Eliquis granulato rivestito deve essere miscelato con acqua, latte artificiale, succo di mela o purea di mela, come descritto nelle istruzioni per l'uso. La miscela liquida deve essere somministrata entro 2 ore. La miscela in purea di mela deve essere somministrata immediatamente. In alternativa, per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire, la miscela liquida può essere somministrata attraverso un tubo per gastrostomia e un tubo nasogastrico.

Nelle istruzioni per l'uso sono riportate istruzioni dettagliate per l'uso di questo medicinale.

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 etexilato, 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 transcatetere 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).

Benché 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).

Per gli adulti è disponibile un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban. Tuttavia, la sua sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si possono anche prendere in considerazione la trasfusione di plasma fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante. Tuttavia, non vi è alcuna esperienza clinica sull'uso di CCP a 4 fattori per fermare il sanguinamento nei pazienti pediatrici e adulti che hanno ricevuto 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.

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA \leq 165 mg al giorno.

Pazienti con valvola cardiaca protesica

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con valvola cardiaca protesica. Pertanto, l'uso di apixaban 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 riniziato 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 transcatetere 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 riniziata il prima possibile.

Anestesia o puntura spinale/epidurale

Non sono disponibili dati sui tempi di posizionamento o di rimozione del catetere neurassiale nei pazienti pediatrici in trattamento con apixaban. In questi casi, interrompere apixaban e prendere in considerazione un anticoagulante parenterale a breve durata d'azione.

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 nei 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

Pazienti pediatrici

I pazienti pediatrici con compromissione renale severa non sono stati studiati, pertanto non devono essere trattati con apixaban (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti adulti

Dati clinici limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di apixaban nei 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, nei 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 una età ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei 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).

Peso corporeo

Negli adulti, un basso peso corporeo (< 60 kg) può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

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

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

Deve essere usato con cautela nei 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)

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistemico concomitante con forti inibitori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 nei 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 il trattamento della TVP ed il trattamento della EP, apixaban non deve essere usato in quanto l'efficacia potrebbe essere compromessa.

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistemico concomitante con forti induttori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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 granulo rivestito, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti pediatrici.

I dati sulle interazioni citate di seguito sono stati ottenuti nei pazienti adulti e per la popolazione pediatrica si deve tenere conto delle avvertenze riportate nel paragrafo 4.4.

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 sistematico 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 sistematica 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 sistematico 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 P2Y12, 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 sulfinpirazone) 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).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei 12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA ≤ 165 mg al giorno.

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 (IC₅₀ > 45 µM) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 (IC₅₀ > 20 µM) 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 µM. 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 substratomediato 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).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti pediatrici. I dati sulle interazioni citate sopra sono stati ottenuti nei pazienti adulti e per la popolazione pediatrica si deve tenere conto delle avvertenze riportate nel paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di apixaban in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di apixaban durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se apixaban o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di apixaban nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino 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

Popolazione adulta

Apixaban è stato valutato 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

4.000 pazienti negli studi nel trattamento del 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) negli adulti per la pTEV, la FANV ed il tTEV e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni per il tTEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

Le frequenze delle reazioni avverse riportate nella Tabella 2 per i pazienti pediatrici derivano dallo studio CV185325, nel quale hanno ricevuto apixaban per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente:

Tabella 2: tabella delle reazioni avverse

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|---|--|--|--|--|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | | | | |
| Anemia | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Trombocitopenia | Non comune | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | | | | |
| Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi | Raro | Non comune | Non comune | Comune [‡] |
| Prurito | Non comune | Non comune | Non comune* | Comune |
| Angioedema | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | | | | |
| Emorragia cerebrale [†] | Non nota | Non comune | Raro | Non nota |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | | | | |
| Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale) | Raro | Comune | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie vascolari</i> | | | | |
| Emorragia, ematoma | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Ipotensione (compresa ipotensione procedurale) | Non comune | Comune | Non comune | Comune |
| Emorragia intraddominale | Non nota | Non comune | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | | | | |
| Epistassi | Non comune | Comune | Comune | Molto comune |
| Emottisi | Raro | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia del tratto respiratorio | Non nota | Raro | Raro | Non nota |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | | | | |
| Nausea | Comune | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia gastrointestinale | Non comune | Comune | Comune | Non nota |
| Emorragia emorroidale | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| Emorragia della bocca | Non nota | Non comune | Comune | Non nota |
| Ematochezia | Non comune | Non comune | Non comune | Comune |
| Emorragia rettale, sanguinamento gengivale | Raro | Comune | Comune | Comune |
| Emorragia retroperitoneale | Non nota | Raro | Non nota | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <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 | Comune |
| Aumento della gamma-glutamiltransferasi | Non comune | Comune | Comune | Non nota |
| Aumento dell'alanina aminotransferasi | Non comune | Non comune | Comune | Comune |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | | | | |
| Esantema della cute | Non nota | Non comune | Comune | Comune |
| Alopecia | Raro | Non comune | Non comune | Comune |
| Eritema multiforme | Non nota | Molto raro | Non nota | Non nota |
| Vasculite cutanea | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | | | | |
| Emorragia muscolare | Raro | Raro | Non comune | Non nota |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | | | | |
| Ematuria | Non comune | Comune | Comune | Comune |
| Nefropatia correlata agli anticoagulanti | Non nota | Non nota | Non nota | Non nota |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | | | | |
| Emorragia vaginale anomala, emorragia urogenitale | Non comune | Non comune | Comune | Molto comune [§] |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | | |
| Sanguinamento del sito di somministrazione | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |

| 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) nei pazienti adulti | Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni |
|--|---|---|---|---|
| <i>Esami diagnostici</i> | | | | |
| Sangue occulto positivo | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i> | | | | |
| Contusione | Comune | 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 | Comune |
| Emorragia traumatica | Non nota | Non comune | Non comune | Non nota |

* Nello studio CV185057 (prevenzione a lungo termine del 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).

‡ Include reazione anafilattica, ipersensibilità a farmaci e ipersensibilità.

§ Include flusso mestruale abbondante, sanguinamento intermestruale ed emorragia vaginale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 1 studio clinico di fase I e 3 studi clinici di fase II/III in cui sono stati inclusi 970 pazienti. Di questi, 568 pazienti hanno ricevuto una o più dosi di apixaban per un'esposizione totale media rispettivamente di 1, 24, 331 e 80 giorni (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto dosi adattate al peso corporeo di una formulazione di apixaban adatta all'età.

Complessivamente, il profilo di sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni era simile a quello osservato negli adulti ed è stato generalmente costante tra le diverse fasce di età pediatrica.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti pediatrici sono state epistassi ed emorragia vaginale anomala (vedere Tabella 2 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

Nei pazienti pediatrici, epistassi (molto comune), emorragia vaginale anomala (molto comune), ipersensibilità e anafilassi (comune), prurito (comune), ipotensione (comune), ematochezia (comune), aumento dell'aspartato aminotransferasi (comune), alopecia (comune) ed emorragia post-procedurale

(comune) sono state segnalate con maggiore frequenza rispetto agli adulti trattati con apixaban, ma nella stessa categoria di frequenza dei pazienti pediatrici nel braccio standard di cura (SOC); l'unica eccezione è stata l'emorragia vaginale anomala, che è stata segnalata come comune nel braccio SOC. In tutti i casi eccetto uno, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi epatiche nei pazienti pediatrici trattati in concomitanza con chemioterapia per una neoplasia maligna sottostante.

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 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 (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di apixaban per via orale in soggetti adulti 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 comportato reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Nei soggetti adulti 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.

Quando una dose singola di apixaban da 5 mg è stata somministrata per via orale, nei soggetti adulti 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 mezzo efficace per gestire il sovradosaggio di apixaban.

Per le situazioni in cui è necessaria l'inattivazione dell'anticoagulazione a causa di un sanguinamento pericoloso o incontrollato, per gli adulti è disponibile un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (andexanet alfa) (vedere paragrafo 4.4). 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 un CCP a 4 fattori della durata di 30 minuti in soggetti sani. Tuttavia, non c'è alcuna 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.

Nella popolazione pediatrica, non è stabilito l'uso di un antidoto specifico (andexanet alfa) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di apixaban (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di andexanet alfa). Si possono anche prendere in considerazione la trasfusione di plasma

fresco congelato, la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o di fattore VIIa ricombinante.

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

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). Negli adulti, 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. I risultati degli studi pediatrici su apixaban indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa. I risultati relativi all'AXA presentati di seguito sono stati ottenuti con il saggio STA® Liquid Anti-Xa Apixaban.

Nei diversi livelli di peso da 9 a ≥ 35 kg nello studio CV185155, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 27,1 (22,2) ng/mL e 71,9 (17,3) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di C_{minss} e C_{maxss} tra 30,3 (22) ng/mL e 80,8 (16,8) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 2,5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185362, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 67,1 (30,2) ng/mL e 213 (41,7) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di C_{minss} e C_{maxss} tra 71,3 (61,3) ng/mL e 230 (39,5) ng/mL. Le esposizioni raggiunte a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

Nei diversi livelli di peso da 6 a ≥ 35 kg nello studio CV185325, la media geometrica (%CV) di AXA min e AXA max era compresa tra 47,1 (57,2) ng/mL e 146 (40,2) ng/mL, corrispondente alla media geometrica (%CV) di C_{minss} e C_{maxss} tra 50 (54,5) ng/mL e 144 (36,9) ng/mL. Le esposizioni raggiunte

a questi intervalli di AXA a regimi posologici pediatrici erano simili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di apixaban di 5 mg due volte al giorno.

L'esposizione attesa allo steady state e l'attività anti-fattore Xa per gli studi pediatrici suggeriscono che la fluttuazione picco-valle allo steady state delle concentrazioni di apixaban e dei livelli di AXA erano di circa 3 volte (min, max: 2,65-3,22) nella popolazione generale.

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

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni

Lo studio CV185325 era uno studio randomizzato, controllato con principio attivo, in aperto, multicentrico, su apixaban per il trattamento del TEV nei pazienti pediatrici. Questo studio descrittivo di efficacia e sicurezza ha incluso 217 pazienti pediatrici con necessità di trattamento anticoagulante per la TEV e la prevenzione del TEV ricorrente; 137 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a < 18 anni), 44 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a < 12 anni), 32 pazienti nella fascia di età 3 (da 28 giorni a < 2 anni) e 4 pazienti nella fascia di età 4 (dalla nascita a < 28 giorni). La TEV indice è stata confermata mediante imaging ed è stata aggiudicata in modo indipendente. Prima della randomizzazione, i pazienti sono stati trattati con SOC anticoagulante per un massimo di 14 giorni (la durata media (DS) del trattamento con SOC anticoagulante prima dell'inizio del farmaco in studio è stata di 4,8 (2,5) giorni e il 92,3% dei pazienti ha iniziato il trattamento \leq 7 giorni). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a una formulazione di apixaban appropriata per l'età (dosì aggiustate per il peso corporeo equivalenti a una dose di carico degli adulti di 10 mg BID per 7 giorni, seguita da 5 mg BID negli adulti) o SOC. Per i pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni, il SOC era costituito da eparine a basso peso molecolare (EBPM), eparine non frazionate (ENF) o antagonisti della vitamina K (AVK). Per i pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 2 anni, il SOC era limitato alle eparine (ENF o EBPM). La fase di trattamento principale è durata da 42 a 84 giorni per i pazienti di età < 2 anni e 84 giorni per i pazienti di età > 2 anni. I pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni che sono stati randomizzati al trattamento con apixaban hanno avuto la possibilità di continuare il trattamento con apixaban per altre 6-12 settimane nella fase di estensione.

L'endpoint primario di efficacia era il composito di tutte le recidive sintomatiche e asintomatiche di TEV aggiudicate e confermate da imaging e morte correlata a TEV. Nessun paziente in ciascun gruppo di trattamento è deceduto per TEV. Un totale di 4 (2,8%) pazienti nel gruppo apixaban e 2 (2,8%) pazienti nel gruppo SOC hanno avuto almeno 1 evento aggiudicato di recidiva sintomatica o asintomatica di TEV.

L'estensione dell'esposizione mediana per i 143 pazienti trattati nel braccio apixaban è stata di 84,0 giorni. L'esposizione ha superato gli 84 giorni per 67 (46,9%) pazienti. L'endpoint primario di sicurezza composito di sanguinamento maggiore e CRNM è stato osservato in 2 (1,4%) pazienti trattati con apixaban rispetto a 1 (1,4%) paziente trattato con SOC, con un RR di 0,99 (95% IC 0,1; 10,8). In tutti i casi si è trattato di un sanguinamento CRNM. È stato segnalato un sanguinamento minore in 51 (35,7%) pazienti nel gruppo apixaban e 21 (29,6%) pazienti nel gruppo SOC, con un RR di 1,19 (95% IC 0,8; 1,8).

Il sanguinamento maggiore era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento fatale; (ii) sanguinamento clinicamente manifesto associato a una riduzione dell'Hb di almeno 20 g/L (2 g/dL) in un periodo di 24 ore; (iii) sanguinamento retroperitoneale, polmonare, intracranico o che interessa il sistema nervoso centrale; e (iv) sanguinamento che richiede un intervento chirurgico in sala operatoria (inclusa radiologia interventistica).

Il sanguinamento CRNM era definito come un sanguinamento che soddisfa uno o più dei seguenti criteri: (i) sanguinamento manifesto per il quale viene somministrato un prodotto ematico e che non è direttamente attribuibile alla condizione medica sottostante del soggetto e (ii) sanguinamento che richiede un intervento medico o chirurgico per ripristinare l'emostasi, da non eseguirsi in sala operatoria.

Il sanguinamento minore era definito come qualsiasi evidenza manifesta o macroscopica di sanguinamento che non soddisfa i criteri sopra indicati di sanguinamento maggiore o di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. Il sanguinamento mestruale era classificato come un sanguinamento minore invece che come un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante.

Nei 53 pazienti che sono entrati nella fase di estensione e sono stati trattati con apixaban, non è stato riportato alcun evento di TEV ricorrente sintomatico e asintomatico o di mortalità correlata a TEV. Nessun paziente nella fase di estensione ha sperimentato un evento emorragico maggiore o CRNM giudicato. Otto (8/53; 15,1%) pazienti nella fase di estensione hanno sperimentato eventi emorragici minori.

Si sono verificati 3 decessi nel gruppo apixaban e 1 decesso nel gruppo SOC, tutti valutati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento. Nessuno di questi decessi è stato dovuto a TEV o evento di sanguinamento in base alla valutazione condotta dal comitato indipendente di valutazione degli eventi.

Il database sulla sicurezza di apixaban nei pazienti pediatrici si basa sullo studio CV185325 per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente, integrato dallo studio PREVAPIX-ALL e dallo studio SAXOPHONE per la profilassi primaria del TEV, e dallo studio monodose CV185118. Include 970 pazienti pediatrici, 568 dei quali hanno ricevuto apixaban.

Non esiste alcuna indicazione pediatrica approvata per la profilassi primaria del tromboembolismo venoso (TEV).

Prevenzione del TEV nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta o linfoma linfoblastico (LLA, LL)

Nello studio PREVAPIX-ALL, un totale di 512 pazienti di età da ≥ 1 a < 18 anni, con nuova diagnosi di LLA o LL, trattati con chemioterapia di induzione contenente asparaginasi, somministrata mediante un dispositivo di accesso venoso centrale a permanenza, sono stati randomizzati in rapporto 1:1, in aperto, alla tromboprofilassi con apixaban o standard di cura (senza anticoagulazione sistemica).

Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con 2,5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 3). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 2,5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione media nel braccio apixaban è stata di 25 giorni.

Tabella 3: dosaggio di apixaban nello studio PREVAPIX-ALL

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|---------------------|----------------------------|
| Da 6 a $< 10,5$ kg | 0,5 mg due volte al giorno |
| Da 10,5 a < 18 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 2 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 2,5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di efficacia era un endpoint composito di eventi aggiudicati sintomatici e asintomatici non fatali comprendente trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi del seno venoso cerebrale e morte correlata a tromboembolia venosa. L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia è stata di 31 (12,1%) nel braccio apixaban rispetto a 45 (17,6%) nel braccio standard di cura. La riduzione del rischio relativo non ha raggiunto la significatività.

Gli endpoint di sicurezza sono stati aggiudicati secondo i criteri ISTH. L'endpoint primario di sicurezza, il sanguinamento maggiore, si è verificato nello 0,8% dei pazienti in ciascun braccio di trattamento. Si è verificato sanguinamento CRNM in 11 pazienti (4,3%) nel braccio apixaban e in 3 pazienti (1,2%) nel braccio standard di cura. L'evento di sanguinamento CRNM più comune che ha contribuito alla differenza tra i trattamenti è stato l'epistassi di intensità da lieve a moderata. Si sono verificati eventi di sanguinamento minore in 37 pazienti (14,5%) nel braccio apixaban e in 20 pazienti (7,8%) nel braccio standard di cura.

Prevenzione del tromboembolismo (TE) nei pazienti pediatrici con cardiopatia congenita o acquisita SAXOPHONE era uno studio comparativo, randomizzato in rapporto 2:1, in aperto, multicentrico, condotto nei pazienti di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni con cardiopatia congenita o acquisita che necessitavano di terapia anticoagulante. I pazienti sono stati trattati con apixaban o tromboprofilassi standard con un antagonista della vitamina K o eparina a basso peso molecolare. Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con una dose di 5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 4). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione media nel braccio apixaban è stata di 331 giorni.

Tabella 4: dosaggio di apixaban nello studio SAXOPHONE

| Intervallo di peso | Schema posologico |
|--------------------|----------------------------|
| Da 6 a < 9 kg | 1 mg due volte al giorno |
| Da 9 a < 12 kg | 1,5 mg due volte al giorno |
| Da 12 a < 18 kg | 2 mg due volte al giorno |
| Da 18 a < 25 kg | 3 mg due volte al giorno |
| Da 25 a < 35 kg | 4 mg due volte al giorno |
| ≥ 35 kg | 5 mg due volte al giorno |

L'endpoint primario di sicurezza, un endpoint composito, aggiudicato, comprendente sanguinamento maggiore e CRNM, definiti secondo i criteri ISTH, si è verificato in 1 (0,8%) dei 126 pazienti nel braccio apixaban e in 3 (4,8%) dei 62 pazienti nel braccio standard di cura. Gli endpoint secondari di sicurezza relativi a eventi di sanguinamento maggiore, di sanguinamento CRNM e tutti i sanguinamenti aggiudicati presentavano incidenza simile tra i due bracci di trattamento. L'endpoint secondario di sicurezza che includeva interruzione del farmaco per evento avverso, intollerabilità o sanguinamento è stato riportato in 7 (5,6%) soggetti nel braccio apixaban e in 1 (1,6%) soggetto nel braccio standard di cura. Nessuno dei pazienti nei due bracci di trattamento ha manifestato un evento tromboembolico. Non si è verificato alcun decesso nei due bracci di trattamento.

Lo studio aveva un disegno prospettico per la valutazione descrittiva dell'efficacia e della sicurezza in considerazione del basso livello di incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici atteso in questa popolazione. In considerazione della bassa incidenza di tromboembolia osservata in questo studio, non è stato possibile stabilire un rapporto rischio/beneficio definitivo.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento del tromboembolismo venoso con Eliquis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Apixaban è rapidamente assorbito e nei pazienti pediatrici raggiunge concentrazioni massime (C_{max}) circa 2 ore dopo la somministrazione della dose singola.

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 frantumante 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

Negli adulti, 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 negli adulti, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. Negli adulti, l'escrezione renale di apixaban ha rappresentato 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.

Negli adulti, apixaban ha una clearance totale di circa 3,3 L/h e un'emivita di circa 12 ore. Nei pazienti pediatrici, apixaban ha una clearance totale apparente di circa 3,0 L/h.

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 principale 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).

Compromissione renale

Nei pazienti pediatrici di \geq 2 anni di età, la compromissione renale severa è definita come una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 30 mL/min/1,73 m² di superficie corporea (BSA). Nello studio CV185325, nei pazienti di età inferiore a 2 anni, le soglie che definiscono la compromissione renale severa in base al sesso e all'età post-natale sono riassunte nelle seguenti Tabella 5; ciascuna corrisponde a una eGFR < 30 mL/min/1,73 m² BSA per i pazienti di \geq 2 anni di età.

Tabella 5: soglie di idoneità dell'eGFR per lo studio CV185325

| Età post-natale (sesso) | Intervallo di riferimento della GFR (mL/min/1,73 m²) | Soglia di idoneità per eGFR* |
|--|--|-------------------------------------|
| 1 settimana (sesso maschile e femminile) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2-8 settimane (sesso maschile e femminile) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| Da > 8 settimane a < 2 anni (sesso maschile e femminile) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2-12 anni (sesso maschile e femminile) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso maschile) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17 anni (sesso femminile) | 126 ± 22 | ≥ 30 |

*Soglia di idoneità per la partecipazione allo studio CV185325, dove la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata calcolata con l'equazione aggiornata di Bedside Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Questa soglia per protocollo corrispondeva all'eGFR al di sotto della quale si considerava che un paziente candidato avesse una "funzionalità renale inadeguata" che ne precludeva la partecipazione allo studio CV185325. Ogni soglia era definita come eGFR < 30% di 1 deviazione standard (DS) al di sotto dell'intervallo di riferimento della GFR per età e sesso. I valori di soglia per i pazienti di età < 2 anni corrispondono a un'eGFR < 30 mL/min/1,73 m², la definizione convenzionale di insufficienza renale severa nei pazienti di > 2 anni di età.

I pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare ≤ 55 mL/min/1,73 m² non hanno partecipato allo studio CV185325, sebbene quelli con livelli da lievi a moderati di compromissione renale (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m² BSA) fossero idonei. In base ai dati relativi agli adulti e ai dati limitati disponibili in tutti i pazienti pediatrici trattati con apixaban, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con insufficienza renale da lieve a moderata. Apixaban non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

Negli adulti, 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 adulti 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

Apixaban non è stato studiato nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

In uno studio di confronto su adulti 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

Le differenze di sesso nelle proprietà farmacocinetiche non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Negli adulti, l'esposizione all'apixaban è risultata approssimativamente del 18% più alta nelle donne rispetto agli uomini.

Origine etnica e razza

Le differenze nelle proprietà farmacocinetiche per quanto riguarda l'origine etnica e la razza non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Peso corporeo

La somministrazione di apixaban ai pazienti pediatrici segue un regime a dose fissa in base al peso corporeo.

In adulti 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

In adulti 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). Analogamente, i risultati della valutazione PK/PD nei pazienti pediatrici indicano una correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA. Questa osservazione è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della fertilità e dello sviluppo embrio-fetale e giovanile.

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 (E468)

Sodio laurilsolfato (E487)

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Tiacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta miscelato con acqua, latte artificiale o succo di mela, la miscela liquida deve essere usata entro 2 ore.

La miscela con purea di mela deve essere usata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina di alluminio a prova di bambino contenente 1 granulo rivestito da 0,5 mg.
Bustina di alluminio a prova di bambino contenente 3 granuli rivestiti da 0,5 mg.
Bustina di alluminio a prova di bambino contenente 4 granuli rivestiti da 0,5 mg.

Ogni scatola di cartone contiene 28 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nelle istruzioni per l'uso sono fornite istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione della dose.

Il medicinale non utilizzato e 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 EEEG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

EU/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>

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

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

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 in ogni Stato Membro in cui è commercializzato Eliquis, vengano forniti/venga dato accesso ai seguenti materiali educazionali a tutti gli operatori sanitari che ci si aspetta possano prescrivere Eliquis:

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

A tutti i pazienti e/o caregiver di pazienti pediatrici che ricevono Eliquis deve essere fornita una scheda di allerta per il paziente (in dotazione in ciascuna confezione di medicinale).

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 e/o caregiver di pazienti pediatrici 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