

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.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 51,43 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, di colore giallo, con impresso su un lato 893 e sull'altro 2½.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), 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).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

Pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca

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

Pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione del ginocchio

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

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

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 NVAF ed almeno due delle seguenti caratteristiche: età \geq 80 anni, peso corporeo \leq 60 kg o creatinina sierica \geq 1,5 mg/dL (133 micromoli/L).

La terapia deve essere continuata a lungo termine.

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

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

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

Tabella 1:

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

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

Dimenticanza di una dose

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

Switching

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

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

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

Passaggio da Eliquis ad una terapia con AVK

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

Compromissione renale

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

- per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV), non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF 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 come descritto sopra. In assenza di un altro criterio per la riduzione della dose (età, peso corporeo) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

- per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) apixaban deve essere usato con cautela;

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF, i pazienti devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno.

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

Compromissione epatica

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

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

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

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

Peso corporeo

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

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

Sesso

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

Anziani

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

NVAF – 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).

Pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere (NVAF)

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

Pazienti sottoposti a cardioversione

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale

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

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in acqua, o destrosio al 5% in acqua (D5W), o succo di mela o miscelate con purea di mela e somministrate immediatamente per via orale (vedi sezione 5.2). In alternativa, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in 60 mL di acqua o D5W e somministrate immediatamente attraverso un sondino nasogastrico (vedi sezione 5.2).

Le compresse di Eliquis frantumate sono stabili in acqua, D5W, succo di mela e purea di mela fino a 4 ore.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sanguinamento clinicamente significativo in atto.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.2).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rischio di emorragia

Come con altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Eliquis 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 Eliquis deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

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

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

Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

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

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

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

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

In uno studio clinico su pazienti ad alto-rischio post sindrome coronarica acuta, caratterizzata da comorbidità 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 (Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi) per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

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

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

Pazienti con valvola cardiaca protesica

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

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

Chirurgia e procedure invasive

Eliquis 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.

Eliquis 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, Eliquis deve essere reiniziato il prima possibile a condizione che la situazione clinica lo permetta e che si sia stabilita una adeguata emostasi (per la cardioversione vedere paragrafo 4.2).

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

Interruzione temporanea

L'interruzione degli anticoagulanti, incluso Eliquis, 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 Eliquis deve essere temporaneamente interrotta per qualsiasi ragione, la terapia deve essere reiniziata 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 Eliquis. 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

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

Pazienti con cancro attivo

L'efficacia e la sicurezza di apixaban nel trattamento della TVP, nel trattamento dell'EP e nella prevenzione delle recidive di TVP e di EP (tTEV), nei pazienti con cancro attivo non sono state stabilite.

Pazienti con compromissione renale

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

Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF, 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).

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

Pazienti anziani

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

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

Peso corporeo

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

Pazienti con compromissione epatica

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

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

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

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

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

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

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

- per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio, per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAE e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, apixaban deve essere usato con cautela;

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

Chirurgia della frattura dell'anca

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

Parametri di laboratorio

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

Informazioni sugli eccipienti

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

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

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

Induttori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di apixaban e rifampicina, un potente induttore sia del CYP3A4 sia della P-gp ha indotto una diminuzione di circa il 54% e il 42% dell'AUC e della C_{max} medie di apixaban, rispettivamente. Anche l'uso concomitante di apixaban e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp (p.es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban. Non è necessario un aggiustamento della dose di apixaban durante la terapia concomitante con questi medicinali, tuttavia nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp, apixaban deve essere usato con cautela per la prevenzione del TEV nell'intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio (pTEV), per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF 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. Eliquis deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con SSRI/SNRI o FANS (compreso l'acido acetilsalicilico), perché questi medicinali aumentano specificatamente il rischio di sanguinamento. In uno studio clinico, in pazienti con sindrome coronarica acuta, con la tripla combinazione di apixaban, ASA e clopidogrel, è stato riportato un aumento significativo del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

In una terapia concomitante con Eliquis, non sono raccomandati i medicinali associati a rischio di sanguinamento grave, quali: gli agenti trombolitici, gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, le tienopiridine (es. clopidogrel), dipiridamolo, dextrano e sulfpirazone.

Altre terapie concomitanti

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

Effetto di apixaban su altri medicinali

Gli studi *in vitro* su apixaban non hanno mostrato effetti inibitori sull'attività di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) a concentrazioni significativamente superiori alle concentrazioni di picco plasmatico osservate nei pazienti. Apixaban non ha provocato induzione di CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentrazione fino a 20 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 substrato mediato dalla P-gp.

Naprossene

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

Atenololo

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

Carbone attivo

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di apixaban nelle donne in gravidanza. Dagli studi condotti su animali non si evincono effetti nocivi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva. Apixaban non è raccomandato 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. 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. Il rischio per i neonati ed i lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

Tabella 2

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 NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Anemia	Comune	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Non comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Raro	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune	Non comune*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Emorragia cerebrale [†]	Non nota	Non comune	Raro
<i>Patologie dell'occhio</i>			
Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)	Raro	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>			
Emorragia, ematoma	Comune	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Non comune	Comune	Non comune
Emorragia intraddominale	Non nota	Non comune	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Epistassi	Non comune	Comune	Comune
Emottisi	Raro	Non comune	Non comune
Emorragia del tratto respiratorio	Non nota	Raro	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Nausea	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Non comune	Comune	Comune
Emorragia emorroidale	Non nota	Non comune	Non comune
Emorragia della bocca	Non nota	Non comune	Comune
Ematochezia	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Raro	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Non nota	Raro	Non nota
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Alterazioni dei test della funzionalità epatica, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della bilirubina ematica	Non comune	Non comune	Non comune
Aumento della gamma-glutamyltransferasi	Non comune	Comune	Comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Esantema della cute	Non nota	Non comune	Comune
Alopecia	Raro	Non comune	Non 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 NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Emorragia muscolare	Raro	Raro	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
Ematuria	Non comune	Comune	Comune
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune	Non comune	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Sanguinamento del sito di somministrazione	Non nota	Non comune	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>			
Sangue occulto positivo	Non nota	Non comune	Non comune
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>			
Contusione	Comune	Comune	Comune
Emorragia post procedurale (inclusi ematoma post procedurale, emorragia della ferita, ematoma nel sito di puntura del vaso ed emorragia nel sito del catetere), secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione (incluso ematoma nel sito di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia traumatica	Non nota	Non comune	Non comune

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

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

L'uso di Eliquis 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.

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

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

apixaban. Nel test di generazione della trombina, apixaban ha ridotto il potenziale endogeno di trombina, una misura della generazione di trombina nel plasma umano.

Apixaban dimostra inoltre attività anti-FXa come evidenziato dalla riduzione dell'attività enzimatica del Fattore Xa in molteplici kit commerciali anti-FXa, tuttavia i risultati tra i kit differiscono. Dagli studi clinici sono disponibili solo dati per il metodo cromogenico Rotachrom® Heparin. L'attività anti-FXa 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-FXa è approssimativamente lineare per un ampio spettro di dosi di apixaban.

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

Tabella 3: esposizione ad Apixaban attesa allo steady state ed attività Anti-Xa				
	Apix. C_{max} (ng/mL)	Apix. C_{min} (ng/mL)	Apix. Attività Anti-Xa Massima (UI/mL)	Apix. Attività Anti-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: NVAF</i>				
2,5 mg due volte al giorno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg due volte al giorno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</i>				
2,5 mg due volte al giorno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg due volte al giorno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il programma clinico di apixaban è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi in un'ampio spettro di pazienti adulti sottoposti a sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio. In totale, 8.464 pazienti sono stati randomizzati in due studi pilota, multinazionali in doppio cieco, di confronto tra apixaban 2,5 mg somministrato per via orale due volte al giorno (4.236 pazienti) e enoxaparina 40 mg una volta al giorno (4.228 pazienti). Inclusi in questo totale c'erano 1.262 pazienti (618 nel gruppo con apixaban) di 75 anni o più, 1.004 pazienti (499 nel gruppo con apixaban) con peso corporeo basso (≤ 60 kg), 1.495 pazienti (743 nel gruppo con apixaban) con $IMC \geq 33$ 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 4).

Tabella 4: risultati di efficacia degli studi pilota di Fase III

Studio	ADVANCE-3 (anca)			ADVANCE-2 (ginocchio)		
	Apixaban 2,5 mg per os due volte al giorno 35 ± 3 d	Enoxaparina 40 mg sc una volta al giorno 35 ± 3 d	p-value	Apixaban 2,5 mg per os due volte al giorno 12 ± 2 d	Enoxaparina 40 mg sc una volta al giorno 12 ± 2 d	p-value
Totale eventi TEV/decessi per qualunque causa						
Numero di eventi/soggetti Tasso degli eventi	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,000 1	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)		
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 non maggiore clinicamente rilevante (CRNM), e di tutti i sanguinamenti hanno mostrato tassi simili per i pazienti trattati con apixaban 2,5 mg rispetto a enoxaparina 40 mg (vedere Tabella 5). Tutti i parametri di sanguinamento includevano il sanguinamento al sito chirurgico.

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

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

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

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'enoaparina.

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 (NVAF)

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

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

STUDIO ARISTOTLE

Nello studio ARISTOTLE un totale di 18.201 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento in doppio cieco con 5 mg di apixaban due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [4,7%], vedere paragrafo 4.2) o warfarin (intervallo target INR 2,0-3,0); i pazienti sono stati esposti al farmaco 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 6).

Tabella 6: 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 7). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

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

	Apixaban N = 9.088 n (%/anno)	Warfarin N = 9.052 n (%/anno)	Hazard Ratio (95% IC)	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).

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 considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), o 324 mg (6,6%) a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al farmaco 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 8).

Tabella 8: 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% IC)	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 9).

Tabella 9: 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 sottoposti a cardioversione

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

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

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

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

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

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

STUDIO AMPLIFY

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

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

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media di tempo nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stata del 60,9. Apixaban ha mostrato una riduzione nelle recidive di TEV sintomatico o di morte correlata a TEV tra i diversi livelli per centro di TTR; entro il quartile più alto di TTR

correlato al centro, il rischio relativo per apixaban vs enoxaparina/warfarin è stato 0,79 (95% CI; 0,39; 1,61).

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

Tabella 10: risultati di efficacia nello Studio AMPLIFY

	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 11).

Tabella 11: 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 sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 2,5 mg due volte al giorno, per via orale, apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale, o placebo per 12 mesi dopo aver completato da 6 a 12 mesi di trattamento iniziale anticoagulante. Di questi 836 pazienti (33,7%) hanno partecipato all'arruolamento nello studio AMPLIFY prima dell'arruolamento nello studio AMPLIFY-EXT.

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

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

Tabella 12: risultati di efficacia nello Studio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	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)
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 13).

Tabella 13: risultati sanguinamento nello Studio AMPLIFY-EXT

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban come 2 compresse da 5 mg frantumate e sospese in 30 mL di acqua, l'esposizione è stata paragonabile a quella di una somministrazione orale di 2 compresse intere da 5 mg. Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban come 2 compresse da 5 mg frantumate con 30 g di purea di mela, la C_{max} e l'AUC sono risultate del 21% e del 16%

inferiori, rispettivamente, quando comparate alla somministrazione di 2 compresse intere da 5 mg. La riduzione dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante.

Dopo somministrazione di una compressa frantumata di apixaban da 5 mg, sospesa in 60 mL di D5W e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg compressa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

La O-demetilazione e l'idrossilazione al 3-ossopiperidinil sono i siti principali di biotrasformazione. Apixaban è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A4/5 con contributi minori da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, e 2J2. Apixaban immodificato è il maggior componente farmaco 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

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-FXa.

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

Compromissione epatica

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

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} .

Sesso

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

Origine etnica e razza

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

Peso corporeo

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio-PVC/PVdC. Astucci da 10, 20, 60, 168 e 200 compresse rivestite con film.

Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 60x1 e 100x1 compresse rivestite con film. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 102,86 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Compresse ovali, di colore rosa, con impresso su un lato 894 e sull'altro 5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), 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).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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 NVAF 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)

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:

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

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

Dimenticanza di una dose

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

Switching

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

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

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

Passaggio da Eliquis ad una terapia con AVK

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

Compromissione renale

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

- per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV), non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF 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 come descritto sopra. In assenza di un altro criterio per la riduzione della dose (età, peso corporeo) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Compromissione epatica

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

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

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

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

Peso corporeo

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

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

Sesso

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

Anziani

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

NVAF - 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).

Pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere (NVAF)

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

Pazienti sottoposti a cardioversione

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale

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

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in acqua, o destrosio al 5% in acqua (D5W), o succo di mela o miscelate con purea di mela e somministrate immediatamente per via orale (vedi sezione 5.2). In alternativa, le compresse di Eliquis possono essere frantumate e sospese in 60 mL di acqua o D5W e somministrate immediatamente attraverso un sondino nasogastrico (vedi sezione 5.2).

Le compresse di Eliquis frantumate sono stabili in acqua, D5W, succo di mela e purea di mela fino a 4 ore.

4.3 Controindicazioni

- Ipsensibilità 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 artero-venose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante come ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze di cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF è somministrata durante un'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rischio di emorragia

Come con altri anticoagulanti, i pazienti che assumono Eliquis 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 Eliquis deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

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

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

Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

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

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

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

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

In uno studio clinico su pazienti ad alto-rischio post sindrome coronarica acuta, caratterizzata da comorbidità 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 (Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi) per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

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

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

Pazienti con valvola cardiaca protesica

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

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

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

Chirurgia e procedure invasive

Eliquis 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.

Eliquis 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, Eliquis deve essere reiniziato il prima possibile a condizione che la situazione clinica lo permetta e che si sia stabilita una adeguata emostasi (per la cardioversione vedere paragrafo 4.2).

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

Interruzione temporanea

L'interruzione degli anticoagulanti, incluso Eliquis, 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 Eliquis deve essere temporaneamente interrotta per qualsiasi ragione, la terapia deve essere reiniziata il prima possibile.

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

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

Pazienti con cancro attivo

L'efficacia e la sicurezza di apixaban nel trattamento della TVP, nel trattamento dell'EP e nella prevenzione delle recidive di TVP e di EP (tTEV), nei pazienti con cancro attivo non sono state stabilite.

Pazienti con compromissione renale

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

Per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF, 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).

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

Pazienti anziani

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

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

Peso corporeo

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

Pazienti con compromissione epatica

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

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

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

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

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

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

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

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, apixaban deve essere usato con cautela;

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

Parametri di laboratorio

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

Informazioni sugli eccipienti

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

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

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

Induttori del CYP3A4 e della P-gp

La somministrazione concomitante di apixaban e rifampicina, un potente induttore sia del CYP3A4 sia della P-gp ha indotto una diminuzione di circa il 54% e il 42% dell'AUC e della C_{max} medie di apixaban, rispettivamente. Anche l'uso concomitante di apixaban e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp (p.es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban. Non è necessario un aggiustamento della dose di apixaban durante la terapia concomitante con questi medicinali, tuttavia nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp, apixaban deve essere usato con cautela per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF 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. Eliquis deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con SSRI/SNRI o FANS (compreso l'acido acetilsalicilico), perché questi medicinali aumentano specificatamente il rischio di sanguinamento. In uno studio clinico, in pazienti con sindrome coronarica acuta, con la tripla combinazione di apixaban, ASA e clopidogrel, è stato riportato un aumento significativo del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

In una terapia concomitante con Eliquis, non sono raccomandati i medicinali associati a rischio di sanguinamento grave, quali: gli agenti trombolitici, gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, le tienopiridine (es. clopidogrel), dipiridamolo, dextrano e sulfinpirazone.

Altre terapie concomitanti

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

Effetto di apixaban su altri medicinali

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

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

Digossina

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

Naprossene

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

Atenololo

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

Carbone attivo

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di apixaban nelle donne in gravidanza. Dagli studi condotti su animali non si evincono effetti nocivi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva. Apixaban non è raccomandato 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. 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. Il rischio per i neonati ed i lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con apixaban.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

Tabella 2

Classificazione per Sistemi e Organi	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Anemia	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Emorragia cerebrale [†]	Non comune	Raro
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>		
Emorragia, ematoma	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Comune	Non comune
Emorragia intraddominale	Non comune	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Epistassi	Comune	Comune
Emottisi	Non comune	Non comune
Emorragia del tratto respiratorio	Raro	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Nausea	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune
Emorragia della bocca	Non comune	Comune
Ematochezia	Non comune	Non comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro	Non nota
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Alterazioni dei test della funzionalità epatica, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della bilirubina ematica	Non comune	Non comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Comune	Comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Esantema della cute	Non comune	Comune
Alopecia	Non comune	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Emorragia muscolare	Raro	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Ematuria	Comune	Comune

Classificazione per Sistemi e Organi	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Sanguinamento del sito di somministrazione	Non comune	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>		
Sangue occulto positivo	Non comune	Non comune
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		
Contusione	Comune	Comune
Emorragia post procedurale (inclusi ematoma post procedurale, emorragia della ferita, ematoma nel sito di puntura del vaso ed emorragia nel sito del catetere), secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione (incluso ematoma nel sito di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune
Emorragia traumatica	Non comune	Non comune

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

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

L'uso di Eliquis 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.

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

Nei soggetti sani, la somministrazione di carbone attivo 2 e 6 ore dopo l'ingestione di una dose da 20 mg di apixaban ha ridotto l'AUC media del 50% e del 27%, rispettivamente, e non ha avuto impatto sulla C_{max}. Il tempo di emivita medio di apixaban è diminuito da 13,4 ore quando è somministrato da

solo, a 5,3 ore e 4,9 ore, quando il carbone attivo è stato somministrato 2 e 6 ore dopo apixaban, rispettivamente. Pertanto, la somministrazione di carbone attivo può essere utile nella gestione del sovradosaggio o dell'ingestione accidentale di apixaban.

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Apixaban dimostra inoltre attività anti-FXa come evidenziato dalla riduzione dell'attività enzimatica del Fattore Xa in molteplici kit commerciali anti-FXa, tuttavia i risultati tra i kit differiscono. Dagli studi clinici sono disponibili solo dati per il metodo cromogenico Rotachrom® Heparin. L'attività anti-FXa 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-FXa è approssimativamente lineare per un ampio spettro di dosi di apixaban.

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

Tabella 3: esposizione ad Apixaban attesa allo steady state ed attività Anti-Xa				
	Apix. C_{max} (ng/mL)	Apix. C_{min} (ng/mL)	Apix. Attività Anti-Xa Massima (UI/mL)	Apix. Attività Anti-Xa Minima (UI/mL)
	Mediana [5°; 95°Percentile]			
<i>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica: NVAF</i>				
2,5 mg due volte al giorno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg due volte al giorno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</i>				
2,5 mg due volte al giorno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg due volte al giorno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

STUDIO ARISTOTLE

Nello studio ARISTOTLE un totale di 18.201 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento in doppio cieco con 5 mg di apixaban due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [4,7%], vedere paragrafo 4.2) o warfarin (intervallo target INR 2,0-3,0); i pazienti sono stati esposti al farmaco 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 4).

Tabella 4: 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 5). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

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

	Apixaban N = 9.088 n (%/anno)	Warfarin N = 9.052 n (%/anno)	Hazard Ratio (95% IC)	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 considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), o 324 mg (6,6%) a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al farmaco 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 6).

Tabella 6: 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% IC)	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 7).

Tabella 7: 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 sottoposti a cardioversione

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

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

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

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

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

Il programma clinico (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparina/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nel trattamento della TVP ed/o EP (AMPLIFY), e dell'estensione della terapia per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP dopo 6-12 mesi di trattamento anticoagulante per TVP ed/o EP (AMPLIFY-EXT).

Entrambi gli studi erano multinazionali, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, in pazienti con TVP prossimale sintomatica o EP sintomatica. Tutti gli endpoint chiave di efficacia e sicurezza sono stati aggiudicati come tali, in cieco, da un comitato indipendente.

STUDIO AMPLIFY

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

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

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

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

Tabella 8: risultati di efficacia nello Studio AMPLIFY

	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 9).

Tabella 9: 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 sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 2,5 mg due volte al giorno, per via orale, apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale, o placebo per 12 mesi dopo aver completato da 6 a 12 mesi di trattamento iniziale anticoagulante. Di questi 836 pazienti (33,7%) hanno partecipato all'arruolamento nello studio AMPLIFY prima dell'arruolamento nello studio AMPLIFY-EXT. L'età media era 56,7 anni ed il 91,7% dei pazienti randomizzati aveva avuto eventi di TEV non provocati.

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

Tabella 10: risultati di efficacia nello Studio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Rischio Relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. Placebo	Apix 5,0 mg vs. Placebo
	n (%)				
TEV ricorrente o morte da tutte le cause	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	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)
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 11).

Tabella 11: risultati sanguinamento nello Studio AMPLIFY-EXT

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Dopo somministrazione di una compressa frantumata di apixaban da 5 mg, sospesa in 60 mL di D5W e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg compressa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

La O-demetilazione e l'idrossilazione al 3-ossopiperidinil sono i siti principali di biotrasformazione. Apixaban è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A4/5 con contributi minori da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, e 2J2. Apixaban immodificato è il maggior componente farmaco 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

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-FXa.

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

Compromissione epatica

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

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} .

Sesso

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

Origine etnica e razza

I risultati di tutti gli studi di fase I non hanno mostrato differenze individuabili delle farmacocinetiche di apixaban tra soggetti bianchi/caucasici, asiatici e neri/afro-americani. I risultati di un'analisi della

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

Peso corporeo

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

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 prodotto medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

Elementi chiave della guida per il prescrittore:

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

Elementi chiave della scheda di allerta per il paziente:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE 2,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 2,5 mg compresse rivestite con film
apixaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
200 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. 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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eliquis 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER - 2,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 2,5 mg compresse
apixaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 2,5 mg (simbolo)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 2,5 mg compresse
apixaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Sole come simbolo
Luna come simbolo

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 5 mg compresse rivestite con film
apixaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
100x1 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
200 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. 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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eliquis 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER - 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 5 mg compresse
apixaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Eliquis (apixaban)

Scheda di Allerta per il Paziente

Tenga sempre con sè questa scheda

Mostri questa scheda al farmacista, al dentista ed a qualsiasi altro operatore sanitario la sta trattando.

Sono in trattamento anticoagulante con Eliquis (apixaban) per prevenire la formazione di coaguli di sangue

Completi cortesemente questa sezione o chieda al medico di farlo

Nome:

Data di nascita:

Indicazione:

Dose: mg due volte al giorno

Nome del medico:

Numero di telefono del medico:

Informazioni per i pazienti

- Prenda Eliquis regolarmente secondo le istruzioni. Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda e poi continui a seguire il suo schema di somministrazione.
- Non interrompa l'assunzione di Eliquis senza parlarne prima con il suo medico, perché lei è a rischio di andare incontro ad un ictus o ad altre complicazioni.
- Eliquis aiuta a fluidificare il suo sangue. Tuttavia, questo può aumentare il rischio di sanguinamento.
- Segni e sintomi di sanguinamento includono lividi o sanguinamento sotto pelle, feci color catrame, sangue nelle urine, sangue dal naso, capogiri, stanchezza, pallore o debolezza, mal di testa improvviso severo, tosse con sangue o sangue nel vomito.
- In caso di sanguinamento che non si fermi da solo, **richieda immediatamente assistenza medica.**
- Se deve sottoporsi ad un intervento chirurgico, informi il medico che sta assumendo Eliquis.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Eliquis (apixaban) è un anticoagulante orale che agisce attraverso un'inibizione diretta selettiva del fattore Xa.
- Eliquis può aumentare il rischio di sanguinamento. In caso di eventi di sanguinamento maggiore, Eliquis deve essere interrotto immediatamente.
- Il trattamento con Eliquis non richiede un monitoraggio di routine del livello di esposizione. Un dosaggio quantitativo calibrato del fattore anti-FXa può essere utile in circostanze eccezionali, come ad esempio, sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (test di coagulazione quali, tempo di protrombina (PT), rapporto internazionale normalizzato (INR) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) non sono raccomandati) - vedere RCP.
- È disponibile un antidoto che contrasta l'attività anti-fattore Xa di apixaban.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Eliquis 2,5 mg compresse rivestite con film Apixaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Eliquis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Eliquis
3. Come prendere Eliquis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eliquis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Eliquis e a cosa serve

Eliquis contiene il principio attivo apixaban e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticoagulanti. Questo medicinale aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue, bloccando il Fattore Xa, che è un importante componente della coagulazione del sangue.

Eliquis è usato negli adulti:

- per prevenire la formazione di coaguli di sangue (trombosi venosa profonda [TVP]) dopo le operazioni di sostituzione dell'anca o del ginocchio. Dopo un'operazione, all'anca od al ginocchio, potrebbe trovarsi a rischio maggiore di sviluppare coaguli di sangue nelle vene delle gambe. Ciò può causare gonfiore delle gambe, con o senza dolore. Se un coagulo di sangue si sposta dalla gamba ai polmoni, può bloccare il flusso del sangue provocando mancanza di respiro, con o senza dolore al torace. Questa condizione (embolia polmonare) può mettere in pericolo la vita e richiede un'attenzione medica immediata.
- per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale) e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo. I coaguli di sangue possono staccarsi e raggiungere il cervello, e portare ad ictus, o raggiungere altri organi impedendo il normale afflusso di sangue in tali organi (noto anche come embolia sistemica). Un ictus può mettere in pericolo la vita e richiede un'attenzione medica immediata.
- per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare) e per prevenire che i coaguli di sangue si riformino nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Eliquis

Non prenda Eliquis se:

- è **allergico** ad apixaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- ha **perdite di sangue eccessive**
- ha una **malattia in un organo** corporeo che porta a un maggior rischio di sanguinamento grave (quali **un'ulcera recente o in atto** dello stomaco o dell'intestino, un **recente sanguinamento nel cervello**)
- ha una **malattia del fegato** che porta a un maggior rischio di sanguinamento (coagulopatia epatica)
- sta **assumendo dei medicinali per prevenire la formazione di coaguli sanguigni** (ad esempio, warfarin, rivaroxaban, dabigatran o eparina), eccetto quando si sta cambiando il trattamento anti-coagulante, mentre ha un catetere venoso o arterioso e sta assumendo l'eparina attraverso tale via per mantenerlo aperto o se un catetere viene inserito in un suo vaso sanguigno (ablazione transcatetere) per trattare un battito cardiaco irregolare (aritmia).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale se ha una delle condizioni seguenti:

- un **aumentato rischio di sanguinamento**, come:
 - **disturbi emorragici**, incluse condizioni che portano ad una ridotta attività piastrinica
 - **pressione sanguigna molto alta**, non controllata da trattamento medico
 - se ha più di 75 anni
 - se pesa 60 kg o meno
- una **malattia grave ai reni o se è in dialisi**
- **problemi al fegato o storia di problemi al fegato**
Eliquis sarà utilizzato con cautela nei pazienti con segni di funzione epatica alterata.
- **ha un tubo (catetere) o ha avuto un'iniezione nella colonna vertebrale** (per anestesia o riduzione del dolore). Il medico le dirà di assumere Eliquis dopo 5 ore o più dalla rimozione del catetere
- ha una **valvola cardiaca protesica**
- se il suo medico rileva che la sua pressione sanguigna è instabile o se è pianificato un altro trattamento od una procedura chirurgica per rimuovere un coagulo di sangue dai polmoni

Faccia particolare attenzione con Eliquis

- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia.

Se deve essere sottoposto ad intervento chirurgico o ad una procedura che può causare sanguinamento, il medico potrebbe chiederle di interrompere temporaneamente, per poco tempo, l'assunzione di questo medicinale. Nel caso non sia sicuro se una procedura possa causare sanguinamento chiedi al medico.

Bambini ed adolescenti

Eliquis non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali ed Eliquis

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono aumentare l'effetto di Eliquis e altri possono diminuirlo. Deciderà il suo medico se deve essere trattato con Eliquis quando prende questi medicinali e quanto attentamente lei debba essere tenuto sotto osservazione.

I medicinali seguenti possono aumentare l'effetto di Eliquis e aumentare la possibilità di sanguinamenti indesiderati:

- alcuni **medicinali per le infezioni da funghi** (es. ketoconazolo, etc.)
- alcuni **medicinali antivirali per l'HIV/AIDS** (es. ritonavir)
- altri **medicinali usati per ridurre la coagulazione del sangue** (es. enoxaparina, etc.)
- **antinfiammatori o antidolorifici** (es. acido acetilsalicilico o naprossene). In maniera particolare se ha più di 75 anni di età e sta assumendo acido acetilsalicilico può avere maggiori possibilità di sanguinamento.
- **medicinali per la pressione alta o per problemi cardiaci** (es. diltiazem)
- **medicinali antidepressivi** denominati **inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina**

I medicinali seguenti possono ridurre l'effetto di Eliquis nell'aiutare a prevenire la formazione dei coaguli del sangue:

- **medicinali per l'epilessia o le convulsioni** (es. fenitoina, etc.)
- **erba di San Giovanni** (un prodotto erboristico usato per la depressione)
- **medicinali per trattare la tubercolosi o altre infezioni** (es. rifampicina)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

L'effetto di Eliquis sulla gravidanza e sul nascituro non sono conosciuti. Non deve prendere Eliquis se è incinta. **Contatti immediatamente il medico** se resta incinta mentre prende Eliquis.

Non è noto se Eliquis passi nel latte materno. Consulto il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale durante l'allattamento. Le consiglieranno se interrompere l'allattamento o interrompere/non iniziare la terapia con Eliquis.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eliquis non ha mostrato effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Eliquis contiene lattosio (un tipo di zucchero) e sodio.

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

3. Come prendere Eliquis

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulto il medico, il farmacista o l'infermiere.

Dose

Deglutisca la compressa con un pò d'acqua. Eliquis può essere preso con o senza cibo.

Cerchi di prendere le compresse alla stessa ora ogni giorno, per ottenere il migliore effetto dal trattamento.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chiedi al medico circa gli altri modi per assumere Eliquis. La compressa può essere frantumata e miscelata con acqua, o destrosio al 5% in acqua, o succo di mela o purea di mela, immediatamente prima di assumerla.

Istruzioni per la frantumazione della compressa:

- Frantumare le compresse con pestello e mortaio.
- Trasferire con attenzione tutta la polvere in un contenitore idoneo e poi miscelare la polvere con una piccola quantità, ad. es., 30 mL (2 cucchiari da tavola), di acqua o di uno degli altri liquidi sopra menzionati per preparare una miscela.
- Deglutire la miscela.
- Risciacquare il pestello e il mortaio usati per frantumare la compressa ed il contenitore, con una piccola quantità di acqua (ad. es., 30 mL) o di uno degli altri liquidi, e deglutire il risciacquo.

Se necessario, il medico può anche somministrarle la compressa di Eliquis frantumata e miscelata con 60 mL di acqua o destrosio al 5% in acqua, attraverso un sondino nasogastrico.

Prenda Eliquis come raccomandato:

Per prevenire la formazione di coaguli di sangue dopo le operazioni di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis 2,5 mg due volte al giorno.

Per esempio, una al mattino ed una alla sera.

Deve prendere la prima compressa da 12 a 24 ore dopo l'operazione.

Se ha avuto un'operazione all'**anca**, in genere prenderà le compresse per un periodo da 32 a 38 giorni

Se ha avuto un'operazione al **ginocchio**, in genere prenderà le compresse per un periodo da 10 a 14 giorni

Per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo.

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis **5 mg** due volte al giorno.

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis **2,5 mg** due volte al giorno se:

- ha una **funzione renale gravemente ridotta**
- **se rientra in due o più delle seguenti condizioni:**
 - i risultati delle analisi del sangue suggeriscono una scarsa funzione renale (il valore della creatinina nel siero è pari a 1,5 mg/dL (133 micromoli/L) o più elevato)
 - ha un'età pari o superiore ad 80 anni
 - il suo peso è pari o inferiore a 60 kg.

La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una alla sera. Il suo medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

Per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni

La dose raccomandata è **due compresse** di Eliquis **5 mg** due volte al giorno per i primi 7 giorni, per esempio due al mattino e due alla sera.

Dopo 7 giorni la dose raccomandata è **una compressa** di Eliquis **5 mg** due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una alla sera.

Per prevenire che i coaguli di sangue si riformino dopo il completamento dei 6 mesi di trattamento

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis **2,5 mg** due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una alla sera.

Il suo medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

Il medico potrebbe modificare il suo trattamento anticoagulante nel seguente modo:

- Passaggio da Elikvis ad un medicinale anticoagulante

Interrompa l'assunzione di Elikvis. Inizi il trattamento con il medicinale anticoagulante (per esempio eparina) nel momento in cui avrebbe dovuto assumere la successiva compressa.

- Passaggio da un medicinale anticoagulante ad Elikvis

Interrompa l'assunzione del medicinale anticoagulante. Inizi il trattamento con Elikvis nel momento in cui avrebbe dovuto assumere la successiva dose del medicinale anticoagulante, continui poi l'assunzione normalmente.

- Passaggio da un trattamento con anticoagulante contenente un antagonista della vitamina K (ad esempio warfarin) ad Elikvis

Interrompa l'assunzione del medicinale contenente l'antagonista della vitamina K. Il medico avrà necessità di effettuare delle analisi del sangue e di istruirla su quando iniziare il trattamento con Elikvis.

- Passaggio da Elikvis ad un trattamento con anticoagulante contenente un antagonista della vitamina K (ad esempio warfarin).

Se il medico le dice di iniziare ad assumere un medicinale contenente un antagonista della vitamina K, continui ad assumere Elikvis per almeno 2 giorni dopo la prima dose del medicinale contenente un antagonista della vitamina K. Il medico avrà necessità di effettuare delle analisi del sangue e di istruirla su quando interrompere il trattamento con Elikvis.

Pazienti sottoposti a cardioversione

Se il suo battito cardiaco anomalo ha bisogno di essere riportato alla normalità mediante una procedura chiamata cardioversione, prenda Elikvis nei tempi in cui il suo medico le dice di prenderlo, per prevenire coaguli di sangue nei vasi sanguigni nel cervello e in altri vasi sanguigni del suo corpo.

Se prende più Elikvis di quanto deve

Informi immediatamente il medico se ha preso più della dose prescritta di Elikvis. Porti l'astuccio del medicinale con sé, anche se non resta più alcuna compressa.

Se prende più Elikvis di quanto raccomandato, potrebbe avere un rischio maggiore di sanguinamento. Se si verifica sanguinamento, potrebbe essere necessaria un'operazione, una trasfusione o altri trattamenti che possono inattivare l'attività anticoagulante verso il fattore Xa.

Se dimentica di prendere Elikvis

- Prenda la dose non appena se ne ricorda e:
 - prenda la successiva dose di Elikvis alla solita ora
 - poi continui come stabilito.

Se ha dubbi su che cosa fare o se ha dimenticato più di una dose, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Elikvis

Non smetta di prendere Elikvis senza parlarne prima con il suo medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue potrebbe essere maggiore se interrompe il trattamento troppo presto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Eliquis può essere dato per tre diverse condizioni mediche. Gli effetti indesiderati noti e la frequenza con la quale essi si manifestano può essere diversa ed è elencata separatamente di seguito. Per queste condizioni, il più comune effetto indesiderato generale di Eliquis è il sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita e richiede un'immediata attenzione medica.

I seguenti effetti indesiderati sono noti verificarsi quando Eliquis è assunto per prevenire la formazione di coaguli di sangue dopo le operazioni di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Sanguinamenti, comprendenti:
 - lividi e gonfiore
- Nausea (sensazione di malessere)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Sanguinamento:
 - che si verifica dopo l'operazione, tra cui lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o dal sito di iniezione
 - dallo stomaco, intestino o sangue chiaro/rosso nelle feci
 - sangue nelle urine
 - dal naso
 - dalla vagina
- Pressione sanguigna bassa che può causarle debolezza o un battito cardiaco accelerato
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - anomalie della funzionalità epatica
 - aumento di alcuni enzimi del fegato
 - aumento della bilirubina, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.
- Prurito

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono causare: gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua e/o gola e difficoltà di respirazione. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.
- Sanguinamento:
 - nei muscoli
 - negli occhi
 - alle gengive e sangue nell'espettorato quando si tossisce
 - dal retto
- Perdita di capelli

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

- Sanguinamento:
 - nel cervello o nella colonna vertebrale
 - nei polmoni o nella gola
 - nella bocca
 - nell'addome o nello spazio dietro la cavità addominale
 - dalle emorroidi

- analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- Eruzione cutanea

I seguenti effetti indesiderati sono noti verificarsi quando Eliquis è assunto per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- Sanguinamenti, incluso:
 - negli occhi
 - nello stomaco o intestino
 - dal retto
 - sangue nelle urine
 - dal naso
 - dalle gengive
 - lividi e gonfiore
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Pressione sanguigna bassa che può causarle debolezza o un battito cardiaco accelerato
- Nausea (sensazione di malessere)
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - un aumento delle gamma-glutamilttransferasi (GGT)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- Sanguinamenti:
 - nel cervello o nella colonna vertebrale
 - nella bocca o sangue nell'espettorato quando si tossisce
 - nell'addome o dalla vagina
 - Sangue chiaro/rosso nelle feci
 - Sanguinamento che si verifica dopo l'operazione, tra cui lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o dal sito di iniezione
 - dalle emorroidi
 - analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - anomalie della funzionalità epatica
 - aumento di alcuni enzimi del fegato
 - aumento della bilirubina, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono causare: gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua e/o gola e difficoltà di respirazione. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- Sanguinamento:
 - nei polmoni o nella gola
 - nello spazio dietro la cavità addominale
 - nel muscolo

I seguenti effetti indesiderati sono noti verificarsi quando Eliquis viene assunto per trattare o prevenire che i coaguli di sangue si riformino nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- Sanguinamenti, incluso:
 - dal naso
 - dalle gengive
 - sangue nelle urine
 - lividi e gonfiore
 - nello stomaco, nell'intestino, dal retto
 - nella bocca
 - dalla vagina
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Nausea (sensazione di malessere)
- Eruzione cutanea
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - un aumento delle gamma-glutamilttrasferasi (GGT) o dell'alanina aminotrasferasi (ALT)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

Pressione sanguigna bassa che può causarle debolezza o un battito cardiaco accelerato

Sanguinamenti:

- negli occhi
- nella bocca o sangue nell'espessorato quando si tossisce
- sangue chiaro/rosso nelle feci
- analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- sanguinamento che si verifica dopo l'operazione, tra cui lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o dal sito di iniezione
- dalle emorroidi
- nel muscolo

Prurito

- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono causare: gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua e/o gola e difficoltà di respirazione. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - anomalie della funzionalità epatica
 - aumento di alcuni enzimi del fegato
 - aumento della bilirubina, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

Sanguinamento:

- nel cervello o nella colonna vertebrale
- nei polmoni

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

Sanguinamento:

- nell'addome o nello spazio dietro la cavità addominale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eliquis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eliquis

- Il principio attivo è apixaban. Ogni compressa contiene 2,5 mg di apixaban.
- Gli eccipienti sono:
 - Nucleo della compressa: **lattosio anidro**, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, magnesio stearato (E470b).
 - Rivestimento: **lattosio monoidrato**, ipromellosa (E464), titanio biossido (E171), triacetina, ossido di ferro giallo (E172)

Vedere paragrafo 2 "Eliquis contiene lattosio (un tipo di zucchero) e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Eliquis e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono gialle, rotonde con impresso "893" su un lato e "2½" sull'altro.

- Sono contenute in blister confezionati in astucci da 10, 20, 60, 168 e 200 compresse rivestite con film.
- Sono inoltre disponibili blister divisibili per dose singola, in astucci da 60 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film per la distribuzione ospedaliera.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Scheda di Allerta per il Paziente: gestione delle informazioni

All'interno della confezione di Eliquis, insieme al foglio illustrativo, troverà una Scheda di Allerta per il Paziente o il suo medico potrebbe consegnargliene una simile.

Questa Scheda di Allerta per il Paziente include delle informazioni che possono esserle utili e che avvertono altri medici che lei sta assumendo Eliquis. **Deve tenere sempre con sé questa scheda.**

1. Prenda la scheda
2. Separi il testo nella sua lingua come necessario (questo sarà facilitato dal bordo pre-forato)
3. Completati le seguenti sezioni o chiedi al medico di farlo:
 - Nome:
 - Data di nascita:
 - Indicazione:
 - Dose:mg due volte al giorno
 - Nome del medico:

- Numero di telefono del medico:

4. Pieghi la scheda e la tenga sempre con sé

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Eliquis 5 mg compresse rivestite con film Apixaban

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Eliquis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Eliquis
3. Come prendere Eliquis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eliquis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Eliquis e a cosa serve

Eliquis contiene il principio attivo apixaban e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticoagulanti. Questo medicinale aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue, bloccando il Fattore Xa, che è un importante componente della coagulazione del sangue.

Eliquis è usato negli adulti:

- per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale) e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo. I coaguli di sangue possono staccarsi e raggiungere il cervello, e portare ad ictus, o raggiungere altri organi impedendo il normale afflusso di sangue in tali organi (noto anche come embolia sistemica). Un ictus può mettere in pericolo la vita e richiede un'attenzione medica immediata.
- per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare) e per prevenire che i coaguli di sangue si riformino nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Eliquis

Non prenda Eliquis se:

- è **allergico** ad apixaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- ha **perdite di sangue eccessive**
- ha una **malattia in un organo** corporeo che porta a un maggior rischio di sanguinamento grave (quali **un'ulcera recente o in atto** dello stomaco o dell'intestino, un **recente sanguinamento nel cervello**)
- ha una **malattia del fegato** che porta a un maggior rischio di sanguinamento (coagulopatia epatica)
- sta **assumendo dei medicinali per prevenire la formazione di coaguli sanguigni** (ad esempio, warfarin, rivaroxaban, dabigatran o eparina), eccetto quando si sta cambiando il trattamento anti-coagulante, mentre ha un catetere venoso o arterioso e sta assumendo l'eparina attraverso tale via per

mantenerlo aperto o se un catetere viene inserito in un suo vaso sanguigno (ablazione transcatetere) per trattare un battito cardiaco irregolare (aritmia).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale se ha una delle condizioni seguenti:

- un **aumentato rischio di sanguinamento**, come:
 - **disturbi emorragici**, incluse condizioni che portano ad una ridotta attività piastrinica
 - **pressione sanguigna molto alta**, non controllata da trattamento medico
 - se ha più di 75 anni
 - se pesa 60 kg o meno

- una **malattia grave ai reni o se è in dialisi**
- **problemi al fegato o storia di problemi al fegato**
Eliquis sarà utilizzato con cautela nei pazienti con segni di funzione epatica alterata.
- ha una **valvola cardiaca protesica**
- se il suo medico rileva che la sua pressione sanguigna è instabile o se è pianificato un altro trattamento od una procedura chirurgica per rimuovere un coagulo di sangue dai polmoni

Faccia particolare attenzione con Eliquis

- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia.

Se deve essere sottoposto ad intervento chirurgico o ad una procedura che può causare sanguinamento, il medico potrebbe chiederle di interrompere temporaneamente, per poco tempo, l'assunzione di questo medicinale. Nel caso non sia sicuro se una procedura possa causare sanguinamento chiedi al medico.

Bambini ed adolescenti

Eliquis non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali ed Eliquis

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono aumentare l'effetto di Eliquis e altri possono diminuirlo. Deciderà il suo medico se deve essere trattato con Eliquis quando prende questi medicinali e quanto attentamente lei debba essere tenuto sotto osservazione.

I medicinali seguenti possono aumentare l'effetto di Eliquis e aumentare la possibilità di sanguinamenti indesiderati:

- alcuni **medicinali per le infezioni da funghi** (es. ketoconazolo, etc.)
- alcuni **medicinali antivirali per l'HIV/AIDS** (es. ritonavir)
- altri **medicinali usati per ridurre la coagulazione del sangue** (es. enoxaparina, etc.)
- **antinfiammatori o antidolorifici** (es. acido acetilsalicilico o naprossene). In maniera particolare se ha più di 75 anni di età e sta assumendo acido acetilsalicilico può avere maggiori possibilità di sanguinamento.
- **medicinali per la pressione alta o per problemi cardiaci** (es. diltiazem)
- **medicinali antidepressivi denominati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina**

I medicinali seguenti possono ridurre l'effetto di Eliquis nell'aiutare a prevenire la formazione dei coaguli del sangue:

- **medicinali per l'epilessia o le convulsioni** (es. fenitoina, etc.)
- **erba di San Giovanni** (un prodotto erboristico usato per la depressione)
- **medicinali per trattare la tubercolosi o altre infezioni** (es. rifampicina)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

L'effetto di Eliquis sulla gravidanza e sul nascituro non sono conosciuti. Non deve prendere Eliquis se è incinta. **Contatti immediatamente il medico** se resta incinta mentre prende Eliquis.

Non è noto se Eliquis passi nel latte materno. Consulto il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale durante l'allattamento. Le consiglieranno se interrompere l'allattamento o interrompere/non iniziare la terapia con Eliquis.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eliquis non ha mostrato effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Eliquis contiene lattosio (un tipo di zucchero) e sodio.

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

3. Come prendere Eliquis

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulto il medico, il farmacista o l'infermiere.

Dose

Deglutisca la compressa con un pò d'acqua. Eliquis può essere preso con o senza cibo.

Cerchi di prendere le compresse alla stessa ora ogni giorno, per ottenere il migliore effetto dal trattamento.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chiedi al medico circa gli altri modi per assumere Eliquis. La compressa può essere frantumata e miscelata con acqua, o destrosio al 5% in acqua, o succo di mela o purea di mela, immediatamente prima di assumerla.

Istruzioni per la frantumazione della compressa:

- Frantumare le compresse con pestello e mortaio.
- Trasferire con attenzione tutta la polvere in un contenitore idoneo e poi miscelare la polvere con una piccola quantità, ad. es., 30 mL (2 cucchiaini da tavola), di acqua o di uno degli altri liquidi sopra menzionati per preparare una miscela.
- Deglutire la miscela.
- Risciacquare il pestello e il mortaio usati per frantumare la compressa ed il contenitore, con una piccola quantità di acqua (ad. es., 30 mL) o di uno degli altri liquidi, e deglutire il risciacquo.

Se necessario, il medico può anche somministrarle la compressa di Eliquis frantumata e miscelata con 60 mL di acqua o destrosio al 5% in acqua, attraverso un sondino nasogastrico.

Prenda Eliquis come raccomandato:

Per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo.

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis **5 mg** due volte al giorno.

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis **2,5 mg** due volte al giorno se:

- ha una **funzione renale gravemente ridotta**
- **se rientra in due o più delle seguenti condizioni:**
 - i risultati delle analisi del sangue suggeriscono una scarsa funzione renale (il valore della creatinina nel siero è pari a 1,5 mg/dL (133 micromoli/L) o più elevato)
 - ha un'età pari o superiore ad 80 anni
 - il suo peso è pari o inferiore a 60 kg.

La dose raccomandata è una compressa due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una alla sera.

Il suo medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

Per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni

La dose raccomandata è **due compresse** di Eliquis **5 mg** due volte al giorno per i primi 7 giorni, per esempio due al mattino e due alla sera.

Dopo 7 giorni la dose raccomandata è **una compressa** di Eliquis **5 mg** due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una alla sera.

Per prevenire che i coaguli di sangue si riformino dopo il completamento dei 6 mesi di trattamento

La dose raccomandata è una compressa di Eliquis **2,5 mg** due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una alla sera.

Il suo medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

Il medico potrebbe modificare il suo trattamento anticoagulante nel seguente modo:

- *Passaggio da Eliquis ad un medicinale anticoagulante*

Interrompa l'assunzione di Eliquis. Inizi il trattamento con il medicinale anticoagulante (per esempio eparina) nel momento in cui avrebbe dovuto assumere la successiva compressa.

- *Passaggio da un medicinale anticoagulante ad Eliquis*

Interrompa l'assunzione del medicinale anticoagulante. Inizi il trattamento con Eliquis nel momento in cui avrebbe dovuto assumere la successiva dose del medicinale anticoagulante, continui poi l'assunzione normalmente.

- *Passaggio da un trattamento con anticoagulante contenente un antagonista della vitamina K (ad esempio warfarin) ad Eliquis*

Interrompa l'assunzione del medicinale contenente l'antagonista della vitamina K. Il medico avrà necessità di effettuare delle analisi del sangue e di istruirla su quando iniziare il trattamento con Eliquis.

- *Passaggio da Eliquis ad un trattamento con anticoagulante contenente un antagonista della vitamina K (ad esempio warfarin).*

Se il medico le dice di iniziare ad assumere un medicinale contenente un antagonista della vitamina K, continui ad assumere Eliquis per almeno 2 giorni dopo la prima dose del medicinale contenente un

antagonista della vitamina K. Il medico avrà necessità di effettuare delle analisi del sangue e di istruirla su quando interrompere il trattamento con Eliquis.

Pazienti sottoposti a cardioversione

Se il suo battito cardiaco anomalo ha bisogno di essere riportato alla normalità mediante una procedura chiamata cardioversione, prenda Eliquis nei tempi in cui il suo medico le dice di prenderlo, per prevenire coaguli di sangue nei vasi sanguigni nel cervello e in altri vasi sanguigni del suo corpo.

Se prende più Eliquis di quanto deve

Informi immediatamente il medico se ha preso più della dose prescritta di Eliquis. Porti l'astuccio del medicinale con sé, anche se non resta più alcuna compressa.

Se prende più Eliquis di quanto raccomandato, potrebbe avere un rischio maggiore di sanguinamento. Se si verifica sanguinamento, potrebbe essere necessaria un'operazione, una trasfusione o altri trattamenti che possono inattivare l'attività anticoagulante verso il fattore Xa.

Se dimentica di prendere Eliquis

- Prenda la dose non appena se ne ricorda e:
 - prenda la successiva dose di Eliquis alla solita ora
 - poi continui come stabilito.

Se ha dubbi su che cosa fare o se ha dimenticato più di una dose, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Eliquis

Non smetta di prendere Eliquis senza parlarne prima con il suo medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue potrebbe essere maggiore se interrompe il trattamento troppo presto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il più comune effetto indesiderato generale di Eliquis è il sanguinamento che può potenzialmente mettere in pericolo la vita e richiede un'immediata attenzione medica.

I seguenti effetti indesiderati sono noti verificarsi quando Eliquis è assunto per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- Sanguinamenti, incluso:
 - negli occhi
 - nello stomaco o intestino
 - dal retto
 - sangue nelle urine
 - dal naso
 - dalle gengive
 - lividi e gonfiore
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido

- Pressione sanguigna bassa che può causarle debolezza o un battito cardiaco accelerato
- Nausea (sensazione di malessere)
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - un aumento delle gamma-glutamilttrasferasi (GGT)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- Sanguinamento:
 - nel cervello o nella colonna vertebrale
 - nella bocca o sangue nell'espessorato quando si tossisce
 - nell'addome o dalla vagina
 - sangue chiaro/rosso nelle feci
 - Sanguinamento che si verifica dopo l'operazione, tra cui lividi e gonfiori, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o dal sito di iniezione
 - dalle emorroidi
 - analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - anomalie della funzionalità epatica
 - aumento di alcuni enzimi del fegato
 - aumento della bilirubina, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono causare: gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua e/o gola e difficoltà di respirazione. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- Sanguinamento:
 - nei polmoni o nella gola
 - nello spazio dietro la cavità addominale
 - nei muscoli

I seguenti effetti indesiderati sono noti verificarsi quando Eliquis viene assunto per trattare o prevenire che i coaguli di sangue si riformino nelle vene delle gambe e nei vasi sanguigni dei polmoni.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- Sanguinamenti, incluso:
 - dal naso
 - dalle gengive
 - sangue nelle urine
 - lividi e gonfiore
 - nello stomaco, nell'intestino, dal retto
 - nella bocca
 - dalla vagina
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Nausea (sensazione di malessere)
- Eruzione cutanea
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
 - un aumento delle gamma-glutamilttrasferasi (GGT) o dell'alanina aminotrasferasi (ALT)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

Pressione sanguigna bassa che può causarle debolezza o un battito cardiaco accelerato

- Sanguinamento:

- negli occhi
 - nella bocca o sangue nell'epettorato quando si tossisce
 - sangue chiaro/rosso nelle feci
 - analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
 - sanguinamento che si verifica dopo qualsiasi operazione, inclusi lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o dal sito di iniezione.
 - dalle emorroidi
 - nel muscolo
- Prurito
- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono causare: gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua e/o gola e difficoltà di respirazione. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.
- Le analisi del sangue possono evidenziare:
- anomalie della funzionalità epatica
 - aumento di alcuni enzimi del fegato
 - aumento della bilirubina, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

Sanguinamento:

- nel cervello o nella colonna vertebrale
- nei polmoni

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

Sanguinamento:

- nell'addome o nello spazio dietro la cavità addominale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eliquis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eliquis

- Il principio attivo è apixaban. Ogni compressa contiene 5 mg di apixaban.
- Gli eccipienti sono:
 - Nucleo della compressa: **lattosio anidro**, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, magnesio stearato (E470b).
 - Rivestimento: **lattosio monoidrato**, ipromellosa (E464), titanio biossido (E171), triacetina, ossido di ferro rosso (E172)

Vedere paragrafo 2 "Eliquis contiene lattosio (un tipo di zucchero) e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Eliquis e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono rosa, ovali con impresso "894" su un lato e "5" sull'altro.

- Sono contenute in blister confezionati in astucci da 14, 20, 28, 56, 60, 168 e 200 compresse rivestite con film.
- Sono inoltre disponibili blister divisibili per dose singola, in astucci da 100 x 1 compresse rivestite con film per la distribuzione ospedaliera.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Scheda di Allerta per il Paziente: gestione delle informazioni

All'interno della confezione di Eliquis, insieme al foglio illustrativo, troverà una Scheda di Allerta per il Paziente o il suo medico potrebbe consegnargliene una simile.

Questa Scheda di Allerta per il Paziente include delle informazioni che possono esserle utili e che avvertono altri medici che lei sta assumendo Eliquis. **Deve tenere sempre con sé questa scheda.**

1. Prenda la scheda
2. Separi il testo nella sua lingua come necessario (questo sarà facilitato dal bordo pre-forato)
3. Completate le seguenti sezioni o chieda al medico di farlo:
 - Nome:
 - Data di nascita:
 - Indicazione:
 - Dose:mg due volte al giorno
 - Nome del medico:
 - Numero di telefono del medico:
4. Pieghi la scheda e la tenga sempre con sé

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per apixaban, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sulla base di una revisione di letteratura, dei programmi di studio pre-clinici e clinici e del database di sicurezza del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, ci si aspetterebbe un incremento dell'esposizione ad apixaban di circa il 40-50% se somministrato in concomitanza al fluconazolo. Un tale aumento non porterebbe alla necessità di un aggiustamento della dose, poiché si prevede che l'esposizione ad apixaban sia simile in tal caso a quella osservata con la somministrazione concomitante di diltiazem, un moderato inibitore del CYP3A4 e un debole inibitore della P-gp. Pertanto, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per apixaban quando somministrato in concomitanza con fluconazolo, similmente alle raccomandazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per sostanze attive che non sono considerate forti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp.

Tuttavia, e per informare i medici prescrittori, il fluconazolo viene aggiunto all'elenco degli inibitori nella sezione 4.5, che non sono considerati forti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp e la cui somministrazione concomitante comporterebbe un moderato aumento della concentrazione plasmatica di apixaban.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su apixaban il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente apixaban sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.