

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliquis 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5,0 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).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Riduzione della dose

La dose raccomandata di Eliquis 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.

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 apixaban, e vice versa, può essere effettuato nel momento in cui è prevista la dose successiva (vedere paragrafo 4.5).

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

Quando i pazienti passano da una terapia con gli antagonisti della vitamina K (AVK) ad Elikvis, interrompere warfarin o altra terapia con AVK ed iniziare Elikvis quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è < 2,0.

Passaggio da Elikvis ad una terapia con AVK

Quando i pazienti passano da Elikvis ad una terapia con gli antagonisti della vitamina K, continuare la somministrazione di Elikvis per almeno due giorni dopo aver iniziato la terapia con AVK. Dopo due giorni di cosomministrazione di Elikvis e terapia con AVK effettuare un test INR prima della successiva dose programmata di Elikvis. Continuare la cosomministrazione di Elikvis e terapia AVK fino a quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $\geq 2,0$.

Insufficienza renale

Poiché non c'è un'esperienza clinica in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min, né in pazienti sottoposti a dialisi, apixaban non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

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. Anche i pazienti con criteri esclusivi di grave insufficienza renale (clearance della creatinina 15-29 ml/min) devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno.

Insufficienza epatica

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

Non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 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. Elikvis deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Elikvis deve essere effettuato il test di funzionalità epatica.

Peso corporeo

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

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 della sezione 4.2).

Cardioversione (NVAF)

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con apixaban.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Elikvis 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.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità 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 l'eventualità di un cambio di terapia a o da apixaban (vedere paragrafo 4.2) o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto (vedere paragrafo 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 grave, 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 del fattore anti-FXa 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).

Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro 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 farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, deve essere usata cautela. 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 co-morbidità multiple cardiache e non cardiache, che ricevevano ASA o la combinazione di ASA e clopidogrel, è stato riportato un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore ISTH

(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 assetto non è raccomandato.

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

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.

Insufficienza renale

Poiché non c'è esperienza clinica in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min, né in pazienti sottoposti a dialisi, apixaban non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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. Anche i pazienti con criteri esclusivi di grave insufficienza renale (clearance della creatinina 15-29 ml/min) devono ricevere la dose più bassa di apixaban pari a 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti anziani

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.

Insufficienza 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 insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza 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 o più (vedere paragrafo 4.5) in presenza di fattori addizionali che aumentano l'esposizione ad apixaban (per es. insufficienza renale grave).

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. Potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp devono essere somministrati in concomitanza con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Parametri di laboratorio

Come previsto i test di coagulazione (es. PT, INR e 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 diltiazem, naprossene, amiodarone, verapamil, chinidina), aumentino le concentrazioni plasmatiche di apixaban in misura minore. 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. Non sono necessari aggiustamenti della dose di apixaban, in caso di terapia concomitante con inibitori meno potenti del CYP3A4 e/o della P-gp.

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 agenti, tuttavia, i potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp devono essere co-somministrati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti, inibitori dell'aggregazione piastrinica e FANS

A causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato (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, 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 i FANS (compreso l'acido acetilsalicilico), perché questi medicinali tipicamente aumentano 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 gli agenti associati a rischio di sanguinamento grave, quali: 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 $20 \mu M$. 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 ha effetti, o ha effetti trascurabili, sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di apixaban è stata studiata in 11.886 pazienti negli studi nella NVAf per un'esposizione media totale di 1,7 anni.

Nel corso dei due studi di fase III, il 24,4% (studio apixaban vs warfarin) ed il 9,6% (studio apixaban vs aspirina) dei pazienti trattati con apixaban (5 mg o 2,5 mg) due volte al giorno hanno manifestato reazioni avverse.

Le reazioni avverse comuni con apixaban sono state: epistassi, contusione, ematuria, ematoma, emorragia degli occhi ed emorragia gastrointestinale.

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 aspirina (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio apixaban vs warfarin l'incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale ISTH (incluso sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, inferiore e rettale) con apixaban è stato dello 0,76%/anno. L'incidenza di sanguinamento maggiore intraoculare ISTH con apixaban è stato dello 0,18%/anno.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 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 note (non possono essere stimate dai dati disponibili).

Tabella 1

Classificazione per Sistemi e Organi	<u>NVAF</u>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Ipersensibilità (inclusi arrossamento cutaneo, reazione anafilattica ed edema allergico)	Non comune
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	
Emorragia cerebrale, altre emorragie intracraniche o intraspinali (inclusi ematoma subdurale, emorragia subaracnoidea ed ematoma spinale)	Non comune
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)	Comune
<i>Patologie vascolari</i>	
Altra emorragia, ematoma	Comune
Emorragia intraddominale	Non comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Emorragia del tratto respiratorio (incluse emorragia polmonare alveolare, emorragia laringea e faringea)	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Emorragia gastrointestinale (comprese ematemesi e melena), emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Comune
Emorragia emorroidale, ematochezia, emorragia della bocca	Non comune
Emorragia retroperitoneale	Raro
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Ematuria	Comune
<i>Disturbi del sistema riproduttivo e del seno</i>	
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune
<i>Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione</i>	

Classificazione per Sistemi e Organi	<u>NVAF</u>
Sanguinamento del sito di somministrazione	Non comune
<i>Indagini</i>	
Sangue occulto positivo	Non comune
<i>Traumatismo, avvelenamento, complicazioni procedurali</i>	
Contusione	Comune
Emorragia traumatica, emorragia post procedurale, emorragia del sito di incisione.	Non comune

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 paragrafo 4.4 e paragrafo 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto a Eliquis. 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 o trasfusione di plasma fresco congelato.

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 Cmax. 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.

Se un sanguinamento tale da mettere a rischio la vita non può essere controllato con le misure descritte, si può prendere in considerazione la somministrazione del fattore VIIa ricombinante. Tuttavia, 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, 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: 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.

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 lineare per un ampio spettro di dosi di apixaban.

La tabella 2 di seguito mostra l'esposizione attesa allo steady state e l'attività del fattore anti-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.

Tabella 2: Esposizione ad Apixaban attesa allo Steady State ed Attività Anti-Xa				
	Apix. Cmax (ng/mL)	Apix. Cmin (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 BID*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg BID	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]

* 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 del fattore 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

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 3).

Tabella 3: Risultati di Efficacia nei Pazienti con Fibrillazione Atriale nello Studio ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/anno)	Warfarin N=9081 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 di mortalità da tutte le cause (vedere Tabella 4). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

Tabella 4: Obiettivi secondari nei Pazienti con Fibrillazione Atriale nello studio ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/anno)	Warfarin N = 9052 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 di 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 5).

Tabella 5: Principali Risultati di Efficacia nei Pazienti con Fibrillazione Atriale nello Studio AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/anno)	ASA N = 2791 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 6).

Tabella 6: Eventi di sanguinamento nei Pazienti con Fibrillazione Atriale nello Studio AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/anno)	ASA N = 2780 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

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.

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).

Insufficienza 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 insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 51 – 80 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30 – 50 ml/min) e grave (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. L'insufficienza 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.

Insufficienza epatica

In uno studio di confronto tra 8 pazienti con insufficienza epatica lieve, punteggio 5 (n = 6) e punteggio 6 (n = 2) della scala Child-Pugh A, e 8 pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica. Le modifiche dell'attività anti-Fattore Xa e dell'INR sono risultate paragonabili tra i soggetti con insufficienza 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 non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, fertilità, sviluppo embrio-fetale e tossicità giovanile.

Negli studi di tossicità a dose ripetuta gli effetti maggiori osservati sono stati quelli correlati all'azione farmacodinamica di apixaban sui parametri della coagulazione ematica. Negli studi di tossicità è stata riscontrata una tendenza all'aumento del sanguinamento da lieve a nulla. Tuttavia, 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 (E1518)
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, 56, 60, 168 e 200 compresse rivestite con film.
Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 100x1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Regno Unito

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 18 maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2014

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