RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apixaban Abdi 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film contiene 158,9 mg di lattosio (156,5 mg lattosio anidro e 2,48 mg per compressa di lattosio monoidrato (ottenuto dal latte di mucca).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film rosa, ovale, biconvessa (9,55 mm – 10,15 mm) con impresso "A2" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

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

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

Popolazione pediatrica

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV)
La dose raccomandata di apixaban è 5 mg due volte al giorno per via orale.

Riduzione della dose
La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti con FANV ed almeno due delle seguenti caratteristiche: età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg o creatinina sierica

≥ 1,5 mg/dL (133 micromoli/L).

La terapia deve essere continuata a lungo termine.

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

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

Tabella 1: raccomandazione della dose (tTEV)

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

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

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

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

Tabella 2: raccomandazione della dose per il trattamento del TEV e la prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di peso ≥ 35 kg (dopo terapia anticoagulante parenterale iniziale)

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

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

Dimenticanza di una dose nei pazienti adulti e pediatrici
Una dose mattutina dimenticata deve essere assunta immediatamente quando ce ne si accorge e può

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

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

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

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

Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici.

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

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

Compromissione renale

Pazienti adulti

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

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

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV e creatinina sierica ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoli/L) associata ad una età ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg, ènecessaria una riduzione della dose, (vedere il sottoparagrafo precedente relativo alla riduzione della dose). In assenza di un altro criterio per la riduzione della dose (età, peso corporeo) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

- per il trattamento della TVP, per il trattamento della EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) apixaban deve essere usato con cautela;

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

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

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

Compromissione epatica
Apixaban Abdi è controindicato nei pazienti adulti con malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio disanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.3).

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

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

I pazienti con valori degli 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. Apixaban Abdi deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Apixaban Abdi deve essere effettuato il test di funzionalità epatica.

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

Peso corporeo
tTEV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
FANV - Non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

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

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

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

Pazienti sottoposti a cardioversione
Apixaban può essere iniziato o continuato nei pazienti adulti con FANV che possono richiedere cardioversione.

Per i pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti, prima della cardioversione deve essere esclusa la presenza di un trombo in atrio sinistro utilizzando un approccioguidato 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 ilpaziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose (vedere paragrafo *Riduzione della dose* e *Compromissione*

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 devono tenere in considerazione le raccomandazioni delle linee guida stabiliteper il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

Pazienti con FANV e sindrome coronarica acuta (ACS) e/o intervento coronarico percutaneo (PCI)
Esiste un'esperienza limitata nel trattamento con apixaban alla dose raccomandata per i pazienti con FANV quando usato in associazione con agenti antiaggreganti piastrinici nei pazienti con ACS e/o sottoposti a PCI dopo il raggiungimento dell'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e5.1).

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

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

Modo di somministrazione nei pazienti adulti e pediatrici

Uso orale
Apixaban Abdi 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 Apixaban Abdi possono essere frantumate e sospese in acqua, o glucosio al 5% in acqua (G5W), o succo di mela o miscelate con purea di mela e somministrate immediatamente per via orale (vedere paragrafo 5.2). In alternativa, le compresse di Apixaban Abdi possono essere frantumate e sospese in 60 mL di acqua o G5W e somministrate immediatamente attraverso un sondino nasogastrico (vedere paragrafo 5.2).
Le compresse di Apixaban Abdi frantumate sono stabili in acqua, G5W, succo di mela e purea di mela fino a 4 ore.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rischio di emorragia

Come con altri anticoagulanti, i pazienti che assumono apixaban devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare questo medicinale con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia. Se si verifica un'emorragia severa, la somministrazione di apixabandeve 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 in caso di sovradosaggio e chirurgia d'urgenza (vedere paragrafo 5.1).

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

Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

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

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

Se i pazienti sono trattati in concomitanza con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors,* SNRI) o farmaci antinfiammatorinon steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, bisogna fare attenzione.

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

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

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

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

In uno studio clinico su pazienti ad alto-rischio post sindrome coronarica acuta senza fibrillazione atriale, caratterizzata da co-morbidità multiple cardiache e non cardiache, che ricevevano ASA o la combinazione di ASA e clopidogrel, è stato riportato un aumento significativo del rischio di

sanguinamento maggiore ISTH per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

Nello studio CV185325 non sono stati segnalati eventi di sanguinamento clinicamente importanti nei12 pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con apixaban e ASA ≤ 165 mg al giorno.

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

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

Pazienti con valvola cardiaca protesica

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

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

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (*Direct acting Oral Anticoagulants*, 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 anticorpianti–beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC potrebbe essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Chirurgia e procedure invasive

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

Apixaban deve essere interrotto almeno 24 ore prima di un intervento elettivo o di una procedura invasiva a basso rischio di sanguinamento. Sono inclusi 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 valutato in base all'urgenza dell'intervento.

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

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

Interruzione temporanea

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

Anestesia o puntura spinale/epidurale

Quando si usano anestesia neurassiale (anestesia spinale/epidurale) o puntura spinale/epidurale, i pazienti trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione di complicanze tromboemboliche sono esposti al rischio di sviluppare un ematoma epidurale o spinale che può condurre a paralisi prolungatao permanente. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali o di uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi. I cateteri epidurali o intratecali devono essere rimossi almeno 5 ore prima della prima dose di apixaban. Il rischio può aumentare anche in caso di punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute. I pazienti devono esserefrequentemente monitorati per eventuali segni e sintomi di deficit neurologico (p.es. intorpidimento odebolezza 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 alcuna esperienza clinica con l'uso di apixaban con cateteri intratecali o epidurali. Nel caso ci fosse questa necessità, e in base ai dati generali di farmacocinetica caratteristici di apixaban, deve trascorrere un intervallo di tempo di 20-30 ore (cioè 2 volte l'emivita) tra l'ultima dose di apixaban e la rimozione del catetere, e deve essere omessa almeno una dose prima della rimozione del catetere. La dose successiva di apixaban può essere somministrata almeno 5 ore dopo la rimozione del catetere. Come con tutti i nuovi medicinali anticoagulanti, l'esperienza in caso di blocco neuroassiale è limitata,e si raccomanda quindi estrema cautela nell'uso di apixaban in presenza di blocco neuroassiale.

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

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

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

Pazienti con cancro attivo

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

Pazienti con compromissione renale

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

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

Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min, o nei pazienti sottoposti a dialisi, non c'è

esperienza clinica e pertanto l'uso di apixaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

Pazienti anziani

All'aumentare dell'età può aumentare il rischio emorragico (vedere paragrafo 5.2).
Anche la co-somministrazione di apixaban con ASA nei pazienti anziani deve essere effettuata con cautelaa causa di un rischio potenzialmente più elevato di sanguinamento.

Peso corporeo

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

Pazienti con compromissione epatica

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

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

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

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

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

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

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con dei potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (p. es. ritonavir). Questi medicinali possono aumentare l'esposizione ad apixaban di 2 volte (vedere paragrafo 4.5), o più in presenza di fattori addizionali che aumentano l'esposizione ad apixaban (p. es. compromissione renale severa). Non sono disponibili dati clinici nei pazienti pediatrici che ricevono un trattamento sistemico concomitante con forti inibitori sia del CYP 3A4 sia della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Apixaban Abdi contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4 e della P-gp

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nonostante questi risultati, possono esserci individui con una risposta farmacodinamica più pronunciata quando agenti antiaggreganti piastrinici sono co-somministrati con apixaban. Apixaban deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con SSRI/SNRI, FANS, ASA e/o inibitori del P2Y12, perché questi medicinali aumentano specificatamente il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Altre terapie concomitanti

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

Effetto di apixaban su altri medicinali

Gli studi *in vitro* su apixaban non hanno mostrato effetti inibitori sull'attività di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 μM) e hanno evidenziato un debole effetto inibitorio sull'attività di CYP2C19 (IC50 > 20 μM) a concentrazioni significativamente superiori alle concentrazioni di picco plasmatico osservate nei pazienti. Apixaban non ha provocato induzione di

CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentrazione fino a 20 µM. Pertanto, non si ritiene che apixaban possa alterare la clearance metabolica dei medicinali somministrati in concomitanza che siano metabolizzati da questi enzimi. Apixaban non è un inibitore significativo dellaP-gp.

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

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

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

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

Carbone attivo

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli adulti, la sicurezza di apixaban è stata valutata in 7 studi clinici di Fase III che includevano più di 21 000 pazienti: più di 5.000 pazienti negli studi nella pTEV e più di 11 000 pazienti negli studi nella FANV e più di 4 000 pazienti negli studi neltrattamento del TEV (tTEV) per un'esposizione media totale di 20 giorni, 1,7 anni e 221 giorni, rispettivamente (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse comuni sono state: emorragie, contusioni, epistassi ed ematoma (vedere Tabella 3 per il profilo delle reazioni avverse e le frequenze per indicazione).

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 3 mostra le reazioni avverse classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10. 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) negli adulti per la FANV e il pTEV o il tTEV e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e < 18 anni per il tTEV e la prevenzione del TEV ricorrente.

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

Tabella 3: tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)**	**Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) nei pazienti adulti**	**Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni**
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Comune	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Non comune	Non comune	Comune‡
Prurito	Non comune	Non comune*	Comune
Angioedema	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso			
Emorragia cerebrale†	Non comune	Raro	Non nota
Patologie dell'occhio			

Classificazione per sistemi e organi	**Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)**	**Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) nei pazienti adulti**	**Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni**
Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)	Comune	Non comune	Non nota
Patologie vascolari			
Emorragia, ematoma	Comune	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Comune	Non comune	Comune
Emorragia intraddominale	Non comune	Non nota	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Epistassi	Comune	Comune	Molto comune
Emottisi	Non comune	Non comune	Non nota
Emorragia del tratto respiratorio	Raro	Raro	Non nota
Patologie gastrointestinali			
Nausea	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Non nota
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune	Non nota
Emorragia della bocca	Non comune	Comune	Non nota
Ematochezia	Non comune	Non comune	Comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Comune	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro	Non nota	Non nota
Patologie epatobiliari			
Alterazioni dei test della funzionalità epatica, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della bilirubina ematica	Non comune	Non comune	Comune
Aumento della gamma-glutamiltransferasi	Comune	Comune	Non nota
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea	Non comune	Comune	Comune
Alopecia	Non comune	Non comune	Comune
Eritema multiforme	Molto raro	Non nota	Non nota
Vasculite cutanea	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Emorragia muscolare	Raro	Non comune	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	**Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)**	**Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) nei pazienti adulti**	**Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni**
Patologie renali e urinarie			
Ematuria	Comune	Comune	Comune
Nefropatia correlata agli anticoagulanti	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
Emorragia vaginale anomala, emorragia urogenitale	Non comune	Comune	Molto comune[§]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Sanguinamento del sito di somministrazione	Non comune	Non comune	Non nota
Esami diagnostici			
Sangue occulto positivo	Non comune	Non comune	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio (FANV)	Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV) nei pazienti adulti	Trattamento del TEV e prevenzione del TEV ricorrente nei pazienti pediatrici di età compresa tra 28 giorni e meno di 18 anni
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			
Contusione	Comune	Comune	Comune
Emorragia post procedurale (inclusi ematoma post procedurale,emorragia della ferita, ematoma nel sito di puntura del vaso ed emorragia nel sito del catetere), secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione (incluso ematoma nel sito di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune	Comune
Emorragia traumatica	Non comune	Non comune	Non nota

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

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

‡ Include reazione anafilattica, ipersensibilità a farmaci e ipersensibilità.

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

trattati in concomitanza con chemioterapia per una neoplasia maligna sottostante.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di apixaban può portare 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 pergli inibitori del fattore Xa (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di apixaban riflettono il meccanismo d'azione (inibizione del FXa). Come conseguenza dell'inibizione del FXa, apixaban prolunga i test di coagulazione quali il tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Negli adulti le modifiche osservate in questi test di coagulazione alle dosi terapeutiche previste sono di lieve entità esoggette 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 potenzialeendogeno di trombina, una misura della generazione di trombina nel plasma umano.

Apixaban dimostra inoltre attività anti-fattore Xa (AXA) come evidenziato dalla riduzione dell'attività enzimatica del Fattore Xa in molteplici kit commerciali anti-fattore Xa, tuttavia i risultati tra i kit differiscono. Dagli studi clinici sugli adulti sono disponibili solo dati per il metodo cromogenico Rotachrom® Heparin. L'attività anti-fattore Xa esibisce uno stretto rapporto lineare diretto con la concentrazione plasmatica di apixaban, raggiungendo i valori massimi al momento delle concentrazioni di picco plasmatico di apixaban. Il rapporto tra la concentrazione plasmatica di apixaban e l'attività anti-fattore Xa è approssimativamente lineare per un ampio spettro di dosi di apixaban. I risultati degli studi pediatrici su apixaban indicano che la correlazione lineare tra la concentrazione di apixaban e AXA è coerente con la correlazione documentata in precedenza negli adulti. Questo supporta il meccanismo d'azione documentato di apixaban come inibitore selettivo di FXa.

La tabella 4 di seguito mostra l'esposizione attesa allo *steady state* e l'attività anti-fattore Xa per ogni indicazione negli adulti. Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che assumono apixaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livellial picco ed a valle inferiore a 1,7 volte. Nei pazienti che assumono apixaban per il trattamento della TVP e della EP o per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, i risultati dimostrano una fluttuazione nei livelli al picco ed a valle inferiore a 2,2 volte.

Tabella 4: Esposizione ad apixaban attesa allo *steady-state* ed attività anti-Fattore Xa

	Apix. C_{max} (ng/mL)	**Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)**	**Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL)**
	Mediana [5°; 95°percentile]			
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica: FANV				
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]

	Apix. C_{max} (ng/mL)	Apix. C_{min} (ng/mL)	Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)	Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL)
Trattamento della TVP, trattamento della EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)				
2,5 mg due volte al giorno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg due volte al giorno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Un totale di 23 799 pazienti adulti è stato randomizzato nel programma clinico (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) che includeva 11 927 randomizzati ad apixaban. Il programma è stato disegnato per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di apixaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare(FANV) ed uno o più fattori di rischio aggiuntivi quali:

- precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)

- età ≥ 75 anni
- ipertensione
- diabete mellito
- insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA ≥ II)

Studio ARISTOTLE
Nello studio ARISTOTLE un totale di 18 201 pazienti adulti è stato randomizzato ad un trattamento in doppio cieco con 5 mg di apixaban due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno nei pazienti selezionati [4,7%], vedere paragrafo 4.2) o warfarin (intervallo target INR 2,0-3,0); i pazienti sono stati esposti al principio attivo in studio in media per 20 mesi. L'età media era di 69,1 anni, il punteggio $CHADS_2$ medio era 2,1 ed il 18,9% dei pazienti aveva avuto un precedente ictus o un TIA.

Nello studio, apixaban ha raggiunto, rispetto al warfarin, una superiorità statisticamente significativa nell'obiettivo primario di prevenzione dell'ictus (emorragico o ischemico) e dell'embolia sistemica (vedere Tabella 5).

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

	Apixaban N = 9 120 n (%/anno)	**Warfarin N = 9 081 n (%/anno)**	**Hazard ratio (95% IC)**	**p-value**
Ictus o embolia sistemica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ictus				
Ischemico o non specificato	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Emorragico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistemica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

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

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

L'obiettivo secondario di sanguinamento maggiore e di mortalità da tutte le cause è stato testato in una strategia gerarchica pre-specificata per controllare nello studio l'errore globale di tipo 1. Una superiorità statisticamente significativa è stata raggiunta anche negli obiettivi chiave secondari sia di sanguinamento maggiore sia da mortalità da tutte le cause (vedere Tabella 6). Migliorando il monitoraggio dell'INR il beneficio osservato con apixaban, rispetto al warfarin, relativamente alla mortalità da tutte le cause diminuisce.

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

	Apixaban N = 9 088 n (%/anno)	**Warfarin N = 9 052 n (%/anno)**	**Hazard ratio (95% CI)**	**p-value**
Risultati sanguinamento				
Maggiore*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatale	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranico	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maggiore + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Tutti	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Altri obiettivi				

Mortalità da tutte le cause	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto miocardico	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

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

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

I risultati di efficacia per sottogruppi pre-specificati, inclusi punteggio $CHADS_2$, età, peso corporeo, sesso, stato della funzione renale, precedente ictus o TIA e diabete sono stati coerenti con i risultati di efficacia primaria per la popolazione complessiva studiata nello studio.

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

I risultati di sanguinamento maggiore per sottogruppi pre-specificati, inclusi punteggio $CHADS_2$, età, peso corporeo, sesso, stato della funzione renale, precedente ictus o TIA e diabete sono stati coerenti con i risultati di efficacia primaria per la popolazione complessiva studiata nello studio.

Studio AVERROES
Nello studio AVERROES un totale di 5 598 pazienti adulti considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK è stato randomizzato al trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno nei pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), o 324 mg (6,6%) a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al principio attivo in studio in media per 14 mesi. L'età media era di 69,9 anni, il punteggio $CHADS_2$ medio era 2,0 ed il 13,6% dei pazienti aveva avuto un precedente ictus o un TIA.

Nello studio AVERROES, le ragioni comuni per la non eleggibilità a terapia con AVK includevano impossibilità/improbabilità di ottenere un INR agli intervalli richiesti (42,6%), rifiuto del paziente del trattamento con AVK (37,4%), punteggio $CHADS_2 = 1$, AVK non raccomandato dal medico (21,3%), non affidabilità del paziente nel seguire le istruzioni sull'assunzione del medicinale AVK (15,0%), e difficoltà/difficoltà attesa nel contattare il paziente in caso di una modifica urgente della dose (11,7%).

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

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

Nello studio, apixaban ha raggiunto, rispetto ad ASA, una superiorità statisticamente significativa nell'obiettivo primario di prevenzione dell'ictus (emorragico, ischemico o non specificato) o dell'embolia sistemica (vedere Tabella 7).

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

	Apixaban N = 2 807 n (%/anno)	**ASA N = 2 791 n (%/anno)**	**Hazard ratio (95% CI)**	**p-value**
Ictus o embolia sistemica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Ictus				
Ischemico o non specificato	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Emorragico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	

Embolia sistemica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ictus, embolia sistemica, IM o morte vascolare*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto miocardico	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Morte vascolare	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Mortalità da tutte le cause†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

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

Tra apixaban e ASA non ci sono state differenze statisticamente significative nell'incidenza di sanguinamento maggiore (vedere Tabella 8).

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

	Apixaban N = 2 798 n (%/anno)	**ASA N = 2 780 n (%/anno)**	**Hazard Ratio (95% IC)**	**p-value**
Maggiore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracranico, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Maggiore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Tutti	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Sanguinamento maggiore definito secondo i criteri della Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi (ISTH).
† Non Maggiore Clinicamente Rilevante

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

I pazienti sono stati randomizzati fino a 14 giorni dopo l'ACS e/o PCI ad apixaban 5 mg due volte al giorno (2,5 mg due volte al giorno se erano soddisfatti due o più criteri di riduzione della dose; il 4,2% ha ricevuto una dose più bassa) o VKA o ad ASA (81 mg una volta al giorno) o placebo. L'età media era di 69,9 anni, il 94% dei pazienti randomizzati aveva un punteggio CHA_2DS_2-VASc > 2 ed il 47% aveva un punteggio HAS-BLED > 3. Per i pazienti randomizzati a VKA, la percentuale di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) era del 56%, con il 32% del tempo al di sotto del TTR e il 12% al di sopra del TTR.

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

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

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

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

Nel confronto tra apixaban e VKA, l'endpoint composito di morte o ri-ospedalizzazione si è verificato in 541 (23,5%) e 632 (27,4%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente. L'endpoint composito di morte o evento ischemico (ictus, infarto del miocardio, trombosi dello stent o rivascolarizzazione urgente) si è verificato in 170 (7,4%) e 182 (7,9%) pazienti nel braccio apixaban e nel braccio VKA, rispettivamente.

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

Pazienti sottoposti a cardioversione
EMANATE, uno studio multicentrico in aperto, ha arruolato 1 500 pazienti adulti naïve alla terapia anticoagulante orale o trattati da meno di 48 ore, e per i quali era pianificata la cardioversione per FANV. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 ad apixaban o ad eparina e/o VKA per la prevenzione di eventi cardiovascolari. La cardioversione elettrica e/o farmacologica è stata condotta dopo almeno 5 dosi di apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno nei pazienti selezionati (vedere paragrafo 4.2)) o almeno 2 ore dopo una dose di carico di 10 mg (o 5 mg di dose di carico nei pazienti selezionati (vedere paragrafo 4.2)) se era necessaria una cardioversione anticipata. Nel gruppoapixaban, 342 pazienti hanno ricevuto una dose di carico (331 pazienti hanno ricevuto la dose da 10 mg e 11 pazienti hanno ricevuto la dose da 5 mg).

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

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

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

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

Studio AMPLIFY
Nello studio AMPLIFY un totale di 5 395 pazienti adulti è stato randomizzato al trattamento con apixaban 10 mg due volte al giorno per via orale per 7 giorni seguito da apixaban 5 mg due volte al giorno per via orale per 6 mesi, o enoxaparina 1 mg/kg due volte al giorno per via sottocutanea per almeno 5 giorni (fino a INR ≥ 2) e warfarin (INR target nell'intervallo 2,0-3,0) per via orale per 6 mesi.

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

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media di tempo nell'intervallo terapeutico

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

Nello studio, apixaban ha mostrato di essere non inferiore ad enoxaparina/warfarin nell'endpoint primario combinato di TEV ricorrenti sintomatici (TVP non fatale o EP non fatale) o morte correlata a TEV aggiudicati (vedere Tabella 9).

Tabella 9: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY

	Apixaban N = 2 609 n (%)	**Enoxaparina/ Warfarin N = 2 635 n (%)**	**Rischio relativo(95% CI)**
TEV o morte correlata a TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Morte correlata a TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o morte da tutte le cause	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o morte correlata a CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, morte correlata a TEV o sanguinamento maggiore	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

L'endpoint di sicurezza primario era il sanguinamento maggiore. Nello studio, apixaban è stato significativamente superiore ad enoxaparina/warfarin nell'endpoint di sicurezza primario [Rischio Relativo 0,31; 95% intervallo di confidenza (0,17; 0,55), p-value < 0,0001] (vedere Tabella 10).

Tabella 10: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY

	Apixaban N = 2 676 n (%)	**Enoxaparina/ Warfarin N = 2 689 n (%)**	**Rischio relativo (95% CI)**
Maggiore	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Maggiore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Tutti	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

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

Studio AMPLIFY-EXT

Nello studio AMPLIFY-EXT un totale di 2 482 pazienti adulti è stato randomizzato al trattamentocon

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

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

Nello studio, entrambe le dosi di apixaban sono state statisticamente superiori al placebo nell'endpoint primario di TEV sintomatica ricorrente (TVP non fatale o EP non fatale) o morte da tutte le cause (vedere Tabella 11).

Tabella 11: risultati di efficacia nello studio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Rischio relativo (95% CI)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**Apix 2,5 mg vs. placebo**	**Apix 5,0 mgvs. 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 lecause	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV ricorrente TEVo morte correlata a TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV ricorrente o morte correlata a CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TVP Non fatale[†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Rischio relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**Apix 2,5 mg vs. placebo**	**Apix 5,0 mgvs. placebo**
EP non fatale†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Morte correlata a TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-value < 0,0001

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

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

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

L'endpoint di sicurezza primario era il sanguinamento maggiore durante il periodo di trattamento. Nello studio, l'incidenza di sanguinamento maggiore per entrambe le dosi di apixaban non è stata statisticamente diversa dal placebo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamento maggiore + CRNM, minore, e di tutti i sanguinamenti tra i gruppi di trattamento apixaban 2,5 mg due volte al giorno e quelli placebo (vedere Tabella 12).

Tabella 12: risultati sanguinamento nello studio AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Rischio relativo (95% CI)	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg** (N = 811)	(N = 826)	**Apix 2,5 mg** vs. placebo	**Apix 5,0 mg** vs. placebo
		n (%)			
Maggiore	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Maggiore + 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nei 53 pazienti che sono entrati nella fase di estensione e sono stati trattati con apixaban, non è stato riportato alcun evento di TEV ricorrente sintomatico e asintomatico o di mortalità correlata a TEV. Nessun paziente nella fase di estensione ha sperimentato un evento emorragico maggiore o CRNM giudicato. Otto (8/53; 15,1%) pazienti nella fase di estensione hanno sperimentato eventi emorragici minori.
Si sono verificati 3 decessi nel gruppo apixaban e 1 decesso nel gruppo SOC, tutti valutati dallo sperimentatore come non correlati al trattamento. Nessuno di questi decessi è stato dovuto a TEV o evento di sanguinamento in base alla valutazione condotta dal comitato indipendente di valutazione degli eventi.

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

Prevenzione del TEV nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta o linfoma linfoblastico (LLA, LL)
Nello studio PREVAPIX-ALL, un totale di 512 pazienti di età da ≥ 1 a < 18 anni, con nuova diagnosi di LLA o LL, trattati con chemioterapia di induzione contenente asparaginasi, somministrata medianteun dispositivo di accesso venoso centrale a permanenza, sono stati randomizzati in rapporto 1:1, in aperto, alla tromboprofilassi con apixaban o standard di cura (senza anticoagulazione sistemica).
Apixaban è stato somministrato secondo un regime di trattamento a dose fissa, in base al peso corporeo, concepito per produrre esposizioni comparabili a quelle osservate negli adulti trattati con 2,5 mg due volte al giorno (vedere Tabella 13). Apixaban è stato fornito sotto forma di compressa da 2,5 mg, compressa da 0,5 mg o soluzione orale da 0,4 mg/mL. La durata di esposizione mediana nel braccio apixaban è stata di 25 giorni.

Tabella 13: dosaggio di apixaban nello studio PREVAPIX-ALL

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

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

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

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

Tabella 14: dosaggio di apixaban nello studio SAXOPHONE

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Dopo somministrazione di una compressa frantumata di apixaban da 5 mg, sospesa in 60 mL di G5We somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg compressa.

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

Popolazione pediatrica

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

Distribuzione

Negli adulti, il legame con le proteine plasmatiche è di circa l'87%. Il volume di distribuzione (Vss) è circa 21 litri.

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

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

Anziani

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

Compromissione renale

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

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

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

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

Età post-natale (sesso)	**Intervallo di riferimento della GFR (mL/min/1,73 m^2)**	**Soglia di idoneità per eGFR***

1 settimana (sesso maschile e femminile)	41 ± 15	≥ 8
2-8 settimane (sesso maschile e femminile)	66 ± 25	≥ 12
Da > 8 settimane a < 2 anni (sesso maschile e femminile)	96 ± 22	≥ 22
2-12 anni (sesso maschile e femminile)	133 ± 27	≥ 30
13-17 anni (sesso maschile)	140 ± 30	≥ 30
13-17 anni (sesso femminile)	126 ± 22	≥ 30

*Soglia di idoneità per la partecipazione allo studio CV185325, dove la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata calcolata con l'equazione aggiornata di Bedside Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Questa soglia per protocollo corrispondeva all'eGFR al di sotto della quale si considerava che un paziente candidato avesse una "funzionalità renale inadeguata" che ne precludeva la partecipazione allo studio CV185325. Ogni soglia era definita come eGFR < 30% di1 deviazione standard (DS) al di sotto dell'intervallo di riferimento della GFR per età e sesso. I valori di soglia per i pazienti di età < 2 anni corrispondono a un'eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2, la definizione convenzionale di insufficienza renale severa nei pazienti di > 2 anni di età.

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

Compromissione epatica

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

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

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

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

Origine etnica e popolazione

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

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

Peso corporeo

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

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PVDC-Alluminio contenenti 20, 60 e 200 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformitàalla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Germania

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

AIC 051600043 "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
AIC 051600056 "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
AIC 051600068 "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28.01.2025
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

14/01/2026