

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apixaban Accord 2,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 51,97 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film (compressa)

Compressa rivestita con film rotonda, di colore giallo, di circa 6,00 mm di diametro, biconvessa, con impresso su un lato "IU1" e liscia sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Riduzione della dose

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

La terapia deve essere continuata a lungo termine.

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

Per il trattamento della TVP acuta e per il trattamento della EP, la dose raccomandata di apixaban è di 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 transitori (come ad esempio, recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione).

Per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, la dose raccomandata di apixaban è di 2,5 mg, per via orale, due volte al giorno. Quando è indicata la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, 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 di TVP o di EP	10 mg, due volte al giorno, per i primi 7 giorni	20 mg
	seguiti da 5 mg, due volte al giorno	10 mg
Prevenzione delle recidive di TVP e/o EP a seguito del completamento di 6 mesi di trattamento per TVP o EP	2,5 mg, due volte al giorno	5 mg

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

Dimenticanza di una dose

Nel caso venisse dimenticata una dose, il paziente dovrà prendere Apixaban Accord immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno, come in precedenza.

Passaggio (ad altra terapia)

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

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

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

Passaggio da Apixaban Accord ad una terapia con AVK

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

AVK deve essere effettuato un test INR prima della successiva dose programmata di Apixaban Accord. La co-somministrazione di Apixaban Accord e terapia AVK deve continuare fino a quando il valore del rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $\geq 2$ .

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

#### Compromissione renale

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

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

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica, nei pazienti con NVAF e creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromoli/L), associata ad una età  $\geq 80$  anni o ad un peso corporeo  $\leq 60$  kg, è necessaria una riduzione della dose come descritto sopra. Per la riduzione della dose, in assenza di altri criteri (età, peso corporeo), non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

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

#### Compromissione epatica

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

Per i pazienti con compromissione epatica severa, non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B), deve essere usato con cautela. Per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

#### Peso corporeo

pTEV e tTEV: non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

NVAF: non è necessaria alcuna modifica della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

#### Sesso

Non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti sottoposti ad ablazione con catetere (NVAF)

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

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

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

Per i pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti ed in conformità alle linee guida mediche correnti, prima della cardioversione deve essere esclusa la presenza di un trombo nell'atrio sinistro, utilizzando un approccio guidato di diagnostica per immagini [ad esempio, un'ecocardiografia transesofagea (TEE) o una tomografica computerizzata a scansione (CT)].

Per i pazienti che iniziano il trattamento con apixaban, prima della cardioversione devono essere somministrati 5 mg due volte al giorno per almeno 2,5 giorni (5 dosi singole), per garantire un'adeguata terapia anticoagulante (vedere paragrafo 5.1). Se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose, 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), (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. Se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose, il regime posologico deve essere ridotto a una dose di carico di 5 mg, seguita da 2,5 mg, due volte al giorno, (vedere paragrafo *Riduzione della dose e Insufficienza renale*). La somministrazione della dose di carico deve avvenire almeno 2 ore prima della cardioversione (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Apixaban Accord non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

##### Uso orale

Apixaban Accord 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 Accord possono essere frantumate e sospese in acqua, o in acqua con glucosio al 5% (G5W), o in 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 Accord 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 Accord 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 e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.2).
- Lesioni o condizioni considerate fattori di rischio significativi per sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrointestinale in corso o recente, presenza di tumori maligni ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici dell'esofago accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante come, ad esempio, eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, ecc.), fatta eccezione per circostanze specifiche relative a cambi di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie a mantenere aperto un catetere centrale venoso o arterioso o quando l'ENF è somministrata durante un'ablazione con catetere 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 stretta osservazione per individuare eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare con cautela il medicinale, in condizioni di aumentato rischio di emorragia. Se si verifica un'emorragia severa, la somministrazione di Apixaban deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

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

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

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

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

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

È necessario prestare attenzione qualora i pazienti siano trattati in concomitanza con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico.

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

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

In uno studio clinico condotto su pazienti con fibrillazione atriale, l'uso concomitante di acido acetilsalicilico (ASA) con apixaban, ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore dall'1,8% per anno al 3,4% per anno e con warfarin ha aumentato il rischio di sanguinamento dal 2,7% per anno al

4,6% per anno. In questo studio clinico, l'uso concomitante con doppia terapia antiaggregante 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 programmato per 6 mesi con un inibitore P2Y12, con o senza ASA e anticoagulante orale (apixaban o VKA). Nei soggetti trattati con apixaban l'uso concomitante di ASA ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore secondo ISTH (Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi - *International Society on Thrombosis and Hemostasis*) o CRNM (rilevanza clinica non maggiore) dal 16,4% all'anno al 33,1% all'anno (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico su pazienti dopo sindrome coronarica acuta, ad alto-rischio, senza fibrillazione atriale, caratterizzati da co-morbidità multiple cardiache e non cardiache, che ricevevano ASA o ASA in associazione aclopidogrel, è stato segnalato un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore ISTH (Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi - *International Society on Thrombosis and Hemostasis*) per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

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

In pazienti ai quali è somministrato apixaban, l'esperienza relativa all'uso di agenti trombolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto è molto limitata.

#### Pazienti con valvola cardiaca protesica

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

#### Pazienti con sindrome da antifosfolipidi

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

#### Chirurgia e procedure invasive

Apixaban deve essere interrotto almeno 48 ore prima di un intervento chirurgico elettivo o di una procedura invasiva con 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 chirurgico elettivo o di una procedura invasiva con 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 chirurgico 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 rispetto all'urgenza dell'intervento.

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

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

#### Interruzione temporanea

L'interruzione degli anticoagulanti, incluso apixaban, per sanguinamento in atto, intervento chirurgico elettivo o procedure invasive, espone i pazienti ad un aumentato rischio di trombosi. Devono essere

evitate pause nella terapia e se per qualsiasi ragione l'anticoagulazione con Apixaban deve essere temporaneamente interrotta, la terapia deve essere ripresa il prima possibile.

#### Anestesia o puntura spinale/epidurale

Quando si impiegano 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 vertebrale che può condurre a paralisi prolungata o permanente. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi. I cateteri epidurali o intratecali a permanenza devono essere rimossi almeno 5 ore prima della prima dose di apixaban. Il rischio può aumentare anche in caso di punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute. I pazienti devono essere frequentemente monitorati per segni e sintomi di compromissione neurologica (per es., intorpidimento o debolezza alle gambe, disfunzione intestinale o vescicale). Se si evidenzia una compromissione neurologica, sono necessari una diagnosi e un trattamento urgenti. 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 vi è esperienza clinica relativa all'uso di apixaban con cateteri intratecali o epidurali a permanenza. Nel caso vi fosse questa necessità, e sulla base delle generali caratteristiche farmacocinetiche 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 saltata almeno una dose prima della rimozione del catetere. La dose successiva di apixaban deve essere somministrata almeno 5 ore dopo la rimozione del catetere. Come con tutti i nuovi medicinali anticoagulanti, è limitata l'esperienza in caso di blocco neuroassiale e quindi, in presenza di blocco neuroassiale, si raccomanda estrema cautela nell'uso di apixaban.

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

In pazienti con embolia polmonare, che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, apixaban non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata, 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 apixaban è considerato per il trattamento della TVP o dell'EP nei pazienti con cancro attivo, deve essere effettuata una attenta valutazione dei benefici rispetto ai potenziali rischi (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Pazienti con compromissione renale

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

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

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



### Pazienti anziani

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

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

### Peso corporeo

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

### Pazienti con compromissione epatica

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

Nei pazienti con compromissione epatica severa, non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

### Chirurgia della frattura dell'anca

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

### Parametri di laboratorio

Come previsto, i tests della 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 tests della coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime e soggette ad un alto grado di variabilità (vedere paragrafo 5.1).

### Informazioni sugli eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è 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 e un aumento di 1,6 volte della  $C_{max}$  media di apixaban.

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (per es., ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (per 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. In caso di terapia concomitante con agenti che non siano forti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, per apixaban non è necessaria alcuna modifica della dose. Ad esempio, diltiazem (360 mg una volta al giorno), considerato un inibitore moderato del CYP3A4 e un inibitore debole della P-gp, ha indotto un aumento di 1,4 volte dell'AUC media di apixaban ed un aumento di 1,3 volte della  $C_{max}$ . Naprossene (500 mg, in dose singola), un inibitore della P-gp ma non del CYP3A4, ha indotto un aumento, rispettivamente, di 1,5 e di 1,6 volte, dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban. Claritromicina (500 mg, due volte al giorno), un inibitore della P-gp e un forte inibitore del CYP3A4, ha indotto un aumento, rispettivamente, di 1,6 e di 1,3 volte, dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban.

### 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, rispettivamente, di circa il 54% e il 42%, dell'AUC e della  $C_{max}$  medie di apixaban. Anche l'uso concomitante di apixaban e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp (per es., fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni), può portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban. Durante la terapia concomitante con questi medicinali, non è necessaria una modifica della dose di apixaban, 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 di TEV nell'intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio (pTEV), per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAf e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

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

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

A causa dell'aumentato rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato tranne che in circostanze specifiche di passaggio di terapia con anticoagulante, quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie a mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF viene somministrata durante l'ablazione con catetere 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.

Nei casi in cui apixaban è stato somministrato in concomitanza con ASA (325 mg una volta al giorno), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche.

In studi clinici di Fase I, apixaban somministrato in concomitanza con clopidogrel (75 mg ,una volta al giorno) o con l'associazione formata da 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. Nei test di coagulazione (PT, INR e aPTT) gli aumenti sono stati in linea con gli effetti di apixaban somministrato in monoterapia.

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

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

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

#### Altre terapie concomitanti

Quando apixaban è stato somministrato in concomitanza con atenololo o famotidina, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative. La somministrazione concomitante di apixaban 10 mg con atenololo 100 mg non ha avuto un effetto sulla farmacocinetica di apixaban, clinicamente rilevante. 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 apixaban era somministrato in monoterapia. La somministrazione di apixaban 10 mg con famotidina 40 mg non ha avuto effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban.

#### Effetto di apixaban su altri medicinali

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

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

#### *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 comunemente usato, non ha avuto alcun effetto sull'AUC o la C<sub>max</sub> di naprossene.

### Atenololo

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

### Carbone attivo

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

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

### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di apixaban in donne in gravidanza. 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'utilizzo di apixaban durante la gravidanza.

### Allattamento

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

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 7 studi clinici di Fase III che includevano più di 21.000 pazienti: più di 5000 pazienti negli studi nella pTEV, più di 11.000 pazienti negli studi di NVAF e più di 4000 pazienti negli studi nel trattamento di TEV (tTEV) per un'esposizione media totale, rispettivamente, di 20 giorni, 1,7 anni e 221 giorni (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

Negli studi di 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).

#### Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 2

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Prevenzione di TEV nei pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio (pTEV)</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)</b>	<b>Trattamento dilatazione TVP e di EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Anemia	Comune	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Non comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Raro	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune	Non comune*
Angioedema	Non nota	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Emorragia cerebrale <sup>†</sup>	Non nota	Non comune	Raro
<i>Patologie dell'occhio</i>			
Emorragia dell'occhio (compresa emorragia della congiuntiva)	Raro	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>			
Emorragia, ematoma	Comune	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Non comune	Comune	Non comune
Emorragia intra-addominale	Non nota	Non comune	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Epistassi	Non comune	Comune	Comune
Emottisi	Raro	Non comune	Non comune
Emorragia delle vie respiratorie	Non nota	Raro	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Nausea	Comune	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Non comune	Comune	Comune
Emorragia delle emorroidi	Non nota	Non comune	Non comune
Emorragia dalla bocca	Non nota	Non comune	Comune
Ematochezia	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Raro	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Non nota	Raro	Non nota

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Prevenzione di TEV nei pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio (pTEV)</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)</b>	<b>Trattamento dilatazione di TVP e di EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Prova di funzionalità epatica anormale, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata	Non comune	Non comune	Non comune
Gamma-glutamyltransferasi aumentata	Non comune	Comune	Comune
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune	Non comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Eruzione cutanea	Non nota	Non comune	Comune
Alopecia	Raro	Non comune	Non comune
Eritema multiforme	Non nota	Molto raro	Non nota
Vasculite cutanea	Non nota	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
Emorragia muscolare	Raro	Raro	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
Ematuria	Non comune	Comune	Comune
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune	Non comune	Comune
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Sanguinamento in sede di applicazione	Non nota	Non comune	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>			
Sangue occulto positivo	Non nota	Non comune	Non comune
<i>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</i>			
Contusione	Comune	Comune	Comune
Emorragia post-procedurale (inclusi ematoma post-procedurale, emorragia della ferita, ematoma in sede di puntura vasale ed emorragia in sede di catetere), secrezione della ferita, emorragia in sede di incisione (incluso ematoma in sede di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia traumatica	Non nota	Non comune	Non comune

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di apixaban può condurre ad un aumento del 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, come ad esempio, emostasi chirurgica, trasfusione di plasma fresco congelato o la somministrazione di un antagonista degli inibitori del fattore Xa.

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

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

Per le situazioni in cui è necessario favorire la coagulazione a causa di un sanguinamento potenzialmente letale o incontrollato, è disponibile un antagonista degli inibitori del fattore Xa (vedere paragrafo 4.4). Si può anche prendere in considerazione la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o del fattore VIIa ricombinante. In soggetti sani, come dimostrato dalle modifiche del test di generazione della trombina, la reversibilità degli effetti farmacodinamici di apixaban, è stata evidente alla fine dell'infusione ed ha raggiunto i valori basali entro le 4 ore successive dall'inizio di una infusione di 30 minuti di un CCP a 4 fattori. Tuttavia, nei soggetti che hanno ricevuto apixaban non vi è alcuna esperienza clinica con l'uso di farmaci CCP a 4 fattori per antagonizzare il sanguinamento. Ad oggi, nei soggetti trattati con apixaban, non vi è alcuna esperienza con l'uso del fattore VIIa ricombinante. Si potrebbe considerare un nuovo dosaggio del fattore VIIa ricombinante e titolarlo sulla base del miglioramento del sanguinamento.

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

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

### Effetti farmacodinamici

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

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

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

<b>Tabella 3: esposizione ad Apixaban attesa allo stato stazionario (<i>steady state</i>) ed attività anti-Fattore Xa</b>				
	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL)</b>
	Mediana [5°; 95°percentile]			
<i>Prevenzione di TEV: intervento chirurgico elettivo di sostituzione dell'anca o del ginocchio</i>				
2,5 mg, due volte al giorno	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica: NVAF</i>				
2,5 mg, due volte al giorno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg due volte al giorno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]



<b>Tabella 3: esposizione ad Apixaban attesa allo stato stazionario (<i>steady state</i>) ed attività anti-Fattore Xa</b>				
	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)</b>	<b>Apix. attività anti- Fattore Xa minima (UI/mL)</b>
<i>Trattamento di TVP, trattamento di EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</i>				
2,5 mg, due volte al giorno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg, due volte al giorno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg, due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

Gli obiettivi clinici (*endpoint*) di sicurezza di sanguinamento maggiore, l'insieme di sanguinamento maggiore e di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNM) e di tutti i sanguinamenti hanno mostrato tassi simili per i pazienti trattati con apixaban 2,5 mg, rispetto a enoxaparina 40 mg (vedere Tabella 5). Tutti i parametri di sanguinamento includevano il sanguinamento in sede di intervento chirurgico.

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

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

\* Tutti i parametri di sanguinamento includevano i sanguinamenti in sede di intervento chirurgico

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

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

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

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

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

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

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

STUDIO ARISTOTLE

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

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

Tabella 6: Studio ARISTOTLE: risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale

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

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

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

L'obiettivo clinico secondario (*secondary endpoint*) di sanguinamento maggiore e di morte per qualunque causa è stato testato in una strategia gerarchizzata pre-specificata nello studio, per controllare l'errore complessivo di tipo 1. Una superiorità statisticamente significativa è stata raggiunta anche negli obiettivi clinici chiave secondari (*secondary endpoints*) sia di sanguinamento maggiore che di morte per qualunque causa (vedere Tabella 7).

Con riferimento alla mortalità per qualunque causa, con il miglioramento del monitoraggio dell'INR, il beneficio osservato con apixaban rispetto a warfarin diminuisce.

Tabella 7: Studio ARISTOTLE: obiettivi clinici secondari (*secondary endpoints*) nei pazienti con fibrillazione atriale

	<b>Apixaban</b> N = 9.088 n (%/anno)	<b>Warfarin</b> N = 9.052 n (%/anno)	<b>Hazard Ratio</b> (95% IC)	<b>p-value</b>
<b>Risultati per il sanguinamento</b>				
Maggiore*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60;0,80)	< 0,0001
Fatale	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranico	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maggiore + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61;0,75)	< 0,0001
Tutti	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68;0,75)	< 0,0001
<b>Altri Obiettivi clinici</b>				
Morte per qualunque causa	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 Emostasi (ISTH).

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

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

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

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

### STUDIO AVERROES

Nello studio AVERROES, un totale di 5.598 pazienti considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK, sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 5 mg, due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) o 324 mg (6,6%), a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al farmaco in studio in media per 14 mesi. L'età media era di 69,9 anni, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era di 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 a ottenere un INR agli intervalli richiesti (42,6%), rifiuto da parte del paziente del trattamento con AVK (37,4%), punteggio CHADS<sub>2</sub> = 1, AVK non raccomandato dal medico (21,3%), non affidabilità del paziente nel seguire le istruzioni sull'assunzione del medicinale AVK (15,0%) e difficoltà/difficoltà prevista 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 sul Monitoraggio dei Dati, a causa di una chiara evidenza di 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 per l'obiettivo clinico primario (*primary endpoint*) di prevenzione dell'ictus (emorragico, ischemico o non specificato) o dell'embolia sistemica (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Studio AVERROES: principali risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale

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

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

† Obiettivo secondario.

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

Tabella 9: Studio AVERROES: eventi di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale

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

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

† Non Maggiore Clinicamente Rilevante

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

AUGUSTUS, uno studio a disegno fattoriale, 2 per 2 in aperto, randomizzato, controllato, ha arruolato 4614 pazienti con NVAF che avevano una ACS (43%) e/o erano stati sottoposti a PCI (56%). Tutti i pazienti ricevevano 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 ACS e/o PCI con 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 oppure con ASA (81 mg una volta al giorno) o con placebo. L'età media era di 69,9 anni, il 94% dei pazienti randomizzati aveva un punteggio CHA2DS2-VASc >2 ed il 47% aveva un punteggio HAS-BLED >3. Per i pazienti randomizzati con 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 di valutare la sicurezza, con l'obiettivo primario (*primary endpoint*) del sanguinamento maggiore ISTH o CRNM. Nel confronto tra apixaban e VKA, al 6° mese, l'obiettivo primario di sicurezza del sanguinamento maggiore ISTH o CRNM si è verificato in 241 (10,5%) e 332 (14,7%) pazienti, rispettivamente, nel braccio apixaban e nel braccio VKA (HR = 0,69, 95% IC: 0,58, 0,82;  $p < 0,0001$  bilaterale per non inferiorità e  $p < 0,0001$  per superiorità). Per il VKA, analisi addizionali che hanno utilizzato sottogruppi per TTR hanno mostrato che il tasso più elevato di sanguinamento era associato al quartile inferiore di TTR. Il tasso di sanguinamento era simile tra apixaban e il quartile superiore di TTR.

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

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

Altri effetti del trattamento sono stati valutati come obiettivo secondario dello studio, con obiettivi compositi (*composite endpoints*).

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

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

Nel confronto tra ASA e placebo, l'obiettivo composito (*composite endpoint*) di morte o riospedalizzazione si è

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

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

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

Nel gruppo apixaban (n = 753), non si sono verificati casi di ictus (0%), mentre nel gruppo eparina e/o VKA si sono verificati 6 casi (0,80%) di ictus (n = 747; RR 0,00, 95% IC 0,00, 0,64). Nel gruppo apixaban, la morte per tutte le cause si è verificata in 2 pazienti (0,27%) e, nel gruppo eparina e/o VKA, in 1 paziente (0,13%). 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.

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

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

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

### STUDIO AMPLIFY

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

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

Per i pazienti randomizzati con warfarin, la percentuale media del 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 del TTR centrale; nel quartile superiore del TTR correlato centrale, il rischio relativo per apixaban vs enoxaparina/warfarin è stato di 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61).

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

Tabella 10: Studio AMPLIFY: risultati di efficacia

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

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

L'efficacia di apixaban nel trattamento iniziale di TEV è stata coerente tra i pazienti trattati per l'EP [Rischio Relativo 0,9; 95% IC (0,5; 1,6)] o TVP [Rischio Relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. È stata generalmente coerente l'efficacia tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, indice di massa corporea, funzione

renale, estensione dell'indice EP, localizzazione del trombo di TVP ed uso precedente di eparina per via parenterale,.

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

Tabella 11: Studio AMPLIFY: risultati sul sanguinamento

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

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

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

Nello studio, per l'obiettivo primario (*primary endpoint*) di TEV sintomatica ricorrente (TVP non fatale o EP non fatale) o morte per qualunque casua, entrambe le dosi di apixaban sono state statisticamente superiori al placebo (vedere Tabella 12).

Tabella 12: Studio AMPLIFY-EXT: risultati di efficacia

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rischio relativo (95% IC)</b>	
	<b>2,5 mg (N=840)</b>	<b>5,0 mg (N=813)</b>	<b>(N=829)</b>	<b>Apix 2,5 mg vs. placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. placebo</b>
	n (%)				
TEV ricorrente o morte per qualunque causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		



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

<sup>‡</sup> p-value < 0,0001

\* Per i pazienti con più di un evento che contribuisce all'obiettivo finale composito (*composite endpoint*), è stato riportato solo il primo evento (ad esempio, se un soggetto ha manifestato TVP e poi anche EP, è stata considerata solo la TVP)

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

L'efficacia di apixaban per la prevenzione delle recidive di TEV è stata mantenuta tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, indice di massa corporea (*BMI*) e funzione renale.

L'obiettivo primario di sicurezza (*safety primary endpoint*) 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. Tra i gruppi di trattamento con apixaban 2,5 mg due volte al giorno e quelli placebo, non vi è stata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamento maggiore + CRNM, minore e per tutti i sanguinamenti (vedere Tabella 13).

Tabella 13: Studio AMPLIFY-EXT: risultati sul sanguinamento

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Rischio Relativo (95% IC)	
	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	1,65

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rischio Relativo (95% IC)</b>	
				(0,93; 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 e in 1 paziente (0,1%) trattato con placebo.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eliquis, contenente apixaban, in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'embolia venosa e la trombosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta 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. Alla dose di 10 mg, l'assunzione con il cibo non modifica l'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban. Apixaban può essere assunto indipendentemente dal cibo.

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

Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban sotto forma di 2 compresse da 5 mg frantumate e disciolte 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 sotto forma di 2 compresse da 5 mg frantumate con 30 g di purea di mela, la  $C_{max}$  e l'AUC sono risultate inferiori, rispettivamente, del 21% e del 16% se paragonate 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, disciolta in 60 mL di G5W e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg, in compressa.

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

correlato presente nel plasma umano, senza metaboliti attivi circolanti. Apixaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp e della resistenza alla proteina del cancro della mammella (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<sub>max</sub>.

#### Compromissione renale

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

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

#### Compromissione epatica

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

#### Sesso

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

#### Origine etnica e razza

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

#### Peso corporeo

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

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, 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, il 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<sub>max</sub> 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  
Croscarmellosa sodica  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Ipromellosa  
Lattosio monoidrato  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio-PVC/PVdC. Confezioni da 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 e 200 compresse rivestite con film.

Blister alluminio-PVC/PVdC, divisibile per dose singola da 10x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1 e 168x1 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con chiusura filettata in poliprolene a prova di bambino contenente 60, 100, 168, 180, 200, e 1000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/001  
EU/1/20/1458/003  
EU/1/20/1458/004  
EU/1/20/1458/006  
EU/1/20/1458/008  
EU/1/20/1458/010  
EU/1/20/1458/012  
EU/1/20/1458/014  
EU/1/20/1458/041  
EU/1/20/1458/043

EU/1/20/1458/002  
EU/1/20/1458/005  
EU/1/20/1458/007  
EU/1/20/1458/009  
EU/1/20/1458/011  
EU/1/20/1458/013  
EU/1/20/1458/042

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

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

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2020

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apixaban Accord 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 103,95 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Compressa ovale, di colore rosa, di circa 9,8 mm di lunghezza, 5,2 mm di larghezza, biconvessa, con impresso su un lato "IU2" e liscia sull'altro..

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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

#### *Riduzione della dose*

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

La terapia deve essere continuata a lungo termine.

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

La dose raccomandata di apixaban per il trattamento della TVP acuta e per il trattamento della EP è di 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 transitori (come ad esempio, recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione).

Per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, la dose raccomandata di apixaban è di 2,5 mg, per via orale, due volte al giorno. Quando la prevenzione delle recidive di TVP ed EP, 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 di TVP o di EP	10 mg due volte al giorno, per i primi 7 giorni	20 mg
	seguiti da 5 mg, due volte al giorno	10 mg
Prevenzione delle recidive di TVP e/o EP a seguito del completamento di 6 mesi di trattamento per TVP o EP	2,5 mg, due volte al giorno	5 mg

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

#### Dimenticanza di una dose

Nel caso venisse dimenticata una dose, il paziente dovrà prendere Apixaban Accord immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno, come in precedenza.

#### Passaggio (ad altra terapia)

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

#### *Passaggio da una terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ad Apixaban Accord*

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

#### *Passaggio da Apixaban Accord ad una terapia con AVK*

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

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

#### Compromissione renale

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

- per il trattamento di TVP, per il trattamento della EP e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV), non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2);

- per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con NVAF e creatinina sierica ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoli/L) associata ad una età ≥ 80 anni o ad un peso corporeo ≤ 60 kg, è



necessaria una riduzione della dose come descritto sopra. Per la riduzione della dose, in assenza di altri criteri (età, peso corporeo), non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

#### Compromissione epatica

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

Per i pazienti con compromissione epatica severa non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B), deve essere usato con cautela. Per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

#### Peso corporeo

tTEV: non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

NVAF: non è necessaria alcuna modifica della dose, a meno che non si rientri nei criteri per la riduzione della dose (vedere *Riduzione della dose* all'inizio del paragrafo 4.2).

#### Sesso

Non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti sottoposti ad ablazione con catetere (NVAF)

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

#### Pazienti sottoposti a cardioversione

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

Per i pazienti non precedentemente trattati con anticoagulanti ed in conformità alle linee guida mediche correnti, prima della cardioversione deve essere esclusa la presenza di un trombo nell'atrio sinistro, utilizzando un approccio guidato di diagnostica per immagini [ad esempio, un'ecocardiografia transesofagea (TEE) o una tomografica computerizzata a scansione (CT)].

Per i pazienti che iniziano il trattamento con apixaban, prima della cardioversione devono essere somministrati 5 mg due volte al giorno per almeno 2,5 giorni (5 dosi singole), per garantire un'adeguata terapia anticoagulante (vedere paragrafo 5.1). Se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose, 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) (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. Se il paziente soddisfa i criteri per la riduzione della dose, il regime posologico deve essere ridotto a una dose di carico di 5 mg seguita da 2,5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo *Riduzione della dose e Insufficienza renale*). La somministrazione della dose di carico deve avvenire almeno 2 ore prima della cardioversione (vedere paragrafo 5.1).

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

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

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di apixaban non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale

Apixaban 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 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 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 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 e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.2).
- Lesioni o condizioni considerate fattori di rischio significativi per sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrointestinale in corso o recente, presenza di tumori maligni ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici dell'esofago accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante come ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, ecc.) fatta eccezione per circostanze specifiche relative a cambi di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie a mantenere aperto un catetere centrale venoso o arterioso o quando l'ENF è somministrata durante un'ablazione con catetere 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 stretta osservazione per individuare eventuali segni di sanguinamento. Si raccomanda di usare con cautela il medicinale in condizioni di aumentato rischio di emorragia. Se si verifica un'emorragia severa, la somministrazione di Apixaban deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

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

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

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

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

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

È necessario prestare attenzione qualora i pazienti siano trattati in concomitanza con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico.

A seguito di intervento chirurgico, non è raccomandato l'uso concomitante di Apixaban con altri inibitori dell'aggregazione piastrinica (vedere paragrafo 4.5).

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

In uno studio clinico condotto su pazienti con fibrillazione atriale, l'uso concomitante di acido acetilsalicilico (ASA) con apixaban ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore dall'1,8% per anno al 3,4% per anno e con warfarin ha aumentato il rischio di sanguinamento dal 2,7% per anno al 4,6% per anno. In questo studio l'uso concomitante con doppia terapia antiaggregante 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 programmato per 6 mesi con un inibitore P2Y12, con o senza ASA e anticoagulante orale (apixaban o VKA). Nei soggetti trattati con apixaban, l'uso concomitante di ASA ha aumentato il rischio di sanguinamento maggiore secondo ISTH (Società internazionale di Trombosi ed Emostasi – *International society on Thrombosis and Hemostasis*) o CRNM (rilevanza clinica non maggiore) dal 16,4% all'anno al 33,1% all'anno (vedere paragrafo 5.1).

In uno studio clinico su pazienti dopo sindrome coronarica acuta, ad alto rischio, senza fibrillazione atriale, caratterizzati da co-morbidità multiple cardiache e non cardiache, che ricevevano ASA o ASA in associazione a clopidogrel, è stato segnalato un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore ISTH (Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi - *International society on Thrombosis and Hemostasis*) per apixaban (5,13% per anno) rispetto al placebo (2,04% per anno).

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

In pazienti ai quali è somministrato apixaban, l'esperienza relativa all'uso di agenti trombolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto, è molto limitata.

#### Pazienti con valvola cardiaca protesica

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

#### Pazienti con sindrome da antifosfolipidi

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

#### Chirurgia e procedure invasive

Apixaban deve essere interrotto almeno 48 ore prima di un intervento chirurgico elettivo o di una procedura invasiva con 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 chirurgico elettivo o di una procedura invasiva con 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 chirurgico 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 rispetto all'urgenza dell'intervento.

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

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

#### Interruzione temporanea

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

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

In pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare, apixaban non è raccomandato come alternativa all'eparina non frazionata, 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 apixaban è considerato per il trattamento della TVP o dell'EP nei 37 pazienti con cancro attivo, deve essere effettuata una attenta valutazione dei benefici rispetto ai potenziali rischi (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Pazienti con compromissione renale

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

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

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

#### Pazienti anziani

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

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

#### Peso corporeo

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

#### Pazienti con compromissione epatica

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

Nei pazienti con compromissione epatica severa, non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Parametri di laboratorio

Come previsto, i tests della 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 tests della coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime e soggette ad un alto grado di variabilità (vedere paragrafo 5.1).

#### Informazioni sugli eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è 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 e un aumento di 1,6 volte della  $C_{max}$  media di apixaban.

L'utilizzo di apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (per es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (per 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. In caso di terapia concomitante con agenti che non siano forti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, per apixaban non è necessaria alcuna modifica della dose p. Ad esempio, diltiazem (360 mg una volta al giorno), considerato un inibitore moderato del CYP3A4 e un inibitore debole della P-gp, ha indotto un aumento di 1,4 volte dell'AUC media di apixaban ed un aumento di 1,3 volte della  $C_{max}$ . Naprossene (500 mg in dose singola), un inibitore della P-gp ma non del CYP3A4, ha indotto un aumento rispettivamente di 1,5 e di 1,6 volte dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban,. Claritromicina (500 mg due volte al giorno), un inibitore della P-gp e un forte inibitore del CYP3A4, ha indotto un aumento rispettivamente di 1,6 e di 1,3 volte dell'AUC media e della  $C_{max}$  media di apixaban.

#### 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 rispettivamente di circa il 54% e il 42% dell'AUC e della  $C_{max}$  medie di apixaban,. Anche l'uso concomitante di apixaban e altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp (per es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) può portare a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban. Durante la terapia concomitante non è necessario un aggiustamento della dose di apixaban con questi medicinali, tuttavia nei pazienti che ricevono un trattamento sistemico concomitante con potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp, apixaban deve essere usato con cautela per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei

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

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

A causa dell'aumentato rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con qualsiasi altro agente anticoagulante è controindicato tranne che in circostanze specifiche di passaggio di terapia con anticoagulante, quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie a mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto o quando l'ENF viene somministrata durante l'ablazione con catetere 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.

Nei casi in cui apixaban è stato somministrato in concomitanza con ASA (325 mg una volta al giorno), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche.

In studi clinici di Fase I, apixaban somministrato in concomitanza con clopidogrel (75 mg una volta al giorno), o con l'associazione formata da 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. Nei test di coagulazione (PT, INR, e aPTT) gli aumenti sono stati in linea con gli effetti di apixaban somministrato in monoterapia.

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

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

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

#### Altre terapie concomitanti

Quando apixaban è stato somministrato in concomitanza con atenololo o famotidina, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche clinicamente significative. La somministrazione concomitante di apixaban 10 mg con atenololo 100 mg non ha avuto un effetto sulla farmacocinetica di apixaban, clinicamente rilevante. 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 apixaban era somministrato in monoterapia. La somministrazione di apixaban 10 mg con famotidina 40 mg non ha avuto effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban.

#### Effetto di apixaban su altri medicinali

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

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

#### *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 comunemente usato, non ha avuto alcun effetto sull'AUC o la  $C_{max}$  di naprossene.

#### *Atenololo*

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

#### Carbone attivo

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

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

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

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

#### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di apixaban è stata valutata in 4 studi clinici di Fase III che includevano più di 15.000 pazienti: più di 11.000 pazienti negli studi di NVAf e più di 4000 pazienti negli studi nel trattamento



di TEV (tTEV) per un'esposizione media totale rispettivamente di 1,7 anni e 221 giorni, (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Negli studi di 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).

#### Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 2

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)</b>	<b>Trattamento di TVP e di EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Anemia	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Ipersensibilità, edema allergico e anafilassi	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune*
Angioedema	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Emorragia cerebrale <sup>†</sup>	Non comune	Raro
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Emorragia dell'occhio(compresa emorragia della congiuntiva)	Comune	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>		
Emorragia, ematoma	Comune	Comune
Ipotensione (compresa ipotensione procedurale)	Comune	Non comune
Emorragia intra-addominale	Non comune	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Epistassi	Comune	Comune
Emottisi	Non comune	Non comune
Emorragia delle vie respiratorie	Raro	Raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da NVAF, con uno o più fattori di rischio (NVAF)</b>	<b>Trattamento di TVP e di EP, e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (tTEV)</b>
Nausea	Comune	Comune
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Emorragia delle emorroidi	Non comune	Non comune
Emorragia dalla bocca	Non comune	Comune
Ematochezia	Non comune	Non comune
Emorragia rettale, sanguinamento gengivale	Comune	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro	Non nota
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Prova di funzionalità epatica anormale, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata	Non comune	Non comune
gamma-glutamyltransferasi aumentata	Comune	Comune
alanina aminotransferasi aumentata	Non comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Eruzione cutanea	Non comune	Comune
Alopecia	Non comune	Non comune
Eritema multiforme	Molto raro	Non nota
Vasculite cutanea	Non nota	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Emorragia muscolare	Raro	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Ematuria	Comune	Comune
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		
Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale	Non comune	Comune
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Sanguinamento in sede di applicazione	Non comune	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>		
Sangue occulto positivo	Non comune	Non comune
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>		
Contusione	Comune	Comune
Emorragia post procedurale (inclusi ematoma post procedurale, emorragia della ferita, ematoma nel sito di puntura del vaso ed emorragia nel sito del catetere), secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione (incluso ematoma nel sito di incisione), emorragia operatoria	Non comune	Non comune
Emorragia traumatica	Non comune	Non comune

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio di apixaban può condurre ad un aumento del 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, come ad esempio, emostasi chirurgica, trasfusione di plasma fresco congelato o la somministrazione di un antagonista degli inibitori del fattore Xa.

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

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

Per le situazioni in cui è necessario favorire la coagulazione a causa di un sanguinamento potenzialmente letale o incontrollato, è disponibile un antagonista degli inibitori del fattore Xa (vedere paragrafo 4.4). Si può anche prendere in considerazione la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP) o del fattore VIIa ricombinante. In soggetti sani, come dimostrato dalle modifiche del test di generazione della trombina, la reversibilità degli effetti farmacodinamici di apixaban, è stata evidente alla fine dell'infusione ed ha raggiunto i valori basali entro le 4 ore successive dall'inizio di una infusione di 30 minuti di un CCP a 4 fattori. Tuttavia, nei soggetti che hanno ricevuto apixaban non vi è alcuna esperienza clinica con l'uso di farmaci CCP a 4 fattori per antagonizzare il sanguinamento. Ad oggi, nei soggetti trattati con apixaban, non vi è alcuna esperienza con l'uso del fattore VIIa ricombinante. Si potrebbe considerare un nuovo dosaggio del fattore VIIa ricombinante e titolarlo sulla base del miglioramento del sanguinamento.

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

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

### Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

<b>Tabella 3: esposizione ad Apixaban attesa allo stato stazionario (<i>steady state</i>) ed attività anti-Fattore Xa</b>				
	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa massima (UI/mL)</b>	<b>Apix. attività anti-Fattore Xa minima (UI/mL)</b>
10 mg due volte al giorno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

#### STUDIO ARISTOTLE

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

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

Tabella 4: Studio ARISTOTLE: risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale

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

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

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

L'obiettivo clinico secondario (*secondary endpoint*) di sanguinamento maggiore e di morte per qualunque causa è stato testato in una strategia gerarchizzata pre-specificata nello studio, per controllare l'errore complessivo di tipo 1. Una superiorità statisticamente significativa è stata raggiunta anche negli obiettivi clinici chiave secondari (*secondary endpoints*) sia di sanguinamento maggiore che di morte per qualunque causa (vedere Tabella 5). Con riferimento alla mortalità per qualunque causa, con il miglioramento del monitoraggio dell'INR, il beneficio osservato con apixaban rispetto a warfarin diminuisce.

Tabella 5: Studio ARISTOTLE: obiettivi clinici secondari (*secondary endpoints*) nei pazienti con fibrillazione atriale

	<b>Apixaban</b> N = 9.088 n (%/anno)	<b>Warfarin</b> N = 9.052 n (%/anno)	<b>Hazard Ratio</b> (95% IC)	<b>p-value</b>
<b>Risultati per il sanguinamento</b>				
Maggiore*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60;0,80)	< 0,0001
Fatale	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranico	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maggiore + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61;0,75)	< 0,0001
Tutti	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68;0,75)	< 0,0001
<b>Altri Obiettivi clinici</b>				
Morte per qualunque causa	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 Emostasi (ISTH).

† Non-Maggiore Clinicamente Rilevante

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

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

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

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

### ***STUDIO AVERROES***

Nello studio AVERROES, un totale di 5.598 pazienti considerati dagli sperimentatori non eleggibili per AVK, sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 5 mg, due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno in pazienti selezionati [6,4%], vedere paragrafo 4.2) o ASA. ASA è stato somministrato alla dose singola giornaliera di 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) o 324 mg (6,6%), a discrezione degli sperimentatori. I pazienti sono stati esposti al farmaco in studio in media per 14 mesi. L'età media era di 69,9 anni, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era di 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 a ottenere un INR agli intervalli richiesti (42,6%), rifiuto da parte del paziente del trattamento con AVK (37,4%), punteggio CHADS2 = 1, AVK non raccomandato dal medico (21,3%), non affidabilità del paziente nel seguire le istruzioni sull'assunzione del medicinale AVK (15,0%) e difficoltà/difficoltà prevista 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 sul Monitoraggio dei Dati, a causa di una chiara evidenza di 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 per l'obiettivo clinico primario (*primary endpoint*) di prevenzione dell'ictus (emorragico, ischemico o non specificato) o dell'embolia sistemica (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Studio AVERROES: principali risultati di efficacia nei pazienti con fibrillazione atriale

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

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

† Obiettivo secondario.

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

Tabella 7: Studio AVERROES: eventi di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale

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

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

### *Pazienti NVAF con ACS e/o sottoposti a PCI*

AUGUSTUS, uno studio a disegno fattoriale, 2 per 2 in aperto, randomizzato, controllato, ha arruolato 4614 pazienti con NVAF che avevano una ACS (43%) e/o erano stati sottoposti a PCI (56%). Tutti i pazienti ricevevano 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 ACS e/o PCI con 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 oppure con ASA (81 mg una volta al giorno) o con placebo. L'età media era di 69,9 anni, il 94% dei pazienti randomizzati aveva un punteggio CHA2DS2-VASc >2 ed il 47% aveva un punteggio HAS-BLED >3. Per i pazienti randomizzati con 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 di valutare la sicurezza, con l'obiettivo primario (*primary endpoint*) del sanguinamento maggiore ISTH o CRNM. Nel confronto tra apixaban e VKA, al 6° mese, l'obiettivo primario di sicurezza del sanguinamento maggiore ISTH o CRNM si è verificato in 241 (10,5%) e 332 (14,7%) pazienti, rispettivamente, nel braccio apixaban e nel braccio VKA (HR = 0,69, 95% IC: 0,58, 0,82; p bilaterale <0,0001 per non inferiorità e p<0,0001 per superiorità). Per il VKA, analisi aggiuntive che hanno utilizzato sottogruppi per TTR hanno mostrato che il tasso più elevato di sanguinamento era associato al quartile inferiore di TTR. Il tasso di sanguinamento era simile tra apixaban e il quartile superiore di TTR.

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

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

Altri effetti del trattamento sono stati valutati come obiettivo secondario dello studio, con obiettivi compositi (*composite endpoints*).

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

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

Nel confronto tra ASA e placebo, l'obiettivo composito (*composite endpoint*) di morte o riospedalizzazione si è

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

### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

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



apixaban, 342 pazienti hanno ricevuto una dose di carico (331 pazienti hanno ricevuto la dose da 10 mg e 11 pazienti hanno ricevuto la dose da 5 mg).

Nel gruppo apixaban (n = 753), non si sono verificati casi di ictus (0%), mentre nel gruppo eparina e/o VKA si sono verificati 6 casi (0,80%) di ictus (n = 747; RR 0,00, 95% IC 0,00, 0,64). Nel gruppo apixaban, la morte per tutte le cause si è verificata in 2 pazienti (0,27%) e, nel gruppo eparina e/o VKA, in 1 paziente (0,13%). 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.

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

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

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

#### STUDIO AMPLIFY

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

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

Per i pazienti randomizzati con warfarin, la percentuale media del 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 del TTR centrale; nel quartile superiore del TTR correlato centrale, il rischio relativo per apixaban vs enoxaparina/warfarin è stato di 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61).

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

Tabella 8: Studio AMPLIFY: risultati di efficacia

	<b>Apixaban</b> N=2.609 n (%)	<b>Enoxaparina/ Warfarin</b> N=2.635 n (%)	<b>Rischio Relativo</b> (95% IC)
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 di TEV è stata coerente tra i pazienti trattati per l'EP [Rischio Relativo 0,9; 95% IC (0,5; 1,6)] o TVP [Rischio Relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. È stata generalmente coerente l'efficacia tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, indice di massa corporea, funzione renale, estensione dell'indice EP, localizzazione del trombo di TVP ed uso precedente di eparina per via parenterale,.

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

Tabella 9: Studio AMPLIFY: risultati sul sanguinamento

	<b>Apixaban</b> N=2.676 n (%)	<b>Enoxaparina/ Warfarin</b> N=2.689 n (%)	<b>Rischio Relativo</b> (95% IC)
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 aggiudicati, per qualsiasi sito anatomico, 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 2.482 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con apixaban 2,5 mg, due volte al giorno, per via orale, apixaban 5 mg, due volte al giorno, per via orale o placebo per 12 mesi, dopo aver completato, da 6 a 12 mesi, un trattamento anticoagulante iniziale. Di questi pazienti, 836 (33,7%) hanno partecipato all'arruolamento nello studio AMPLIFY prima dell'arruolamento nello studio AMPLIFY-EXT.

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

Nello studio, per l'obiettivo primario (*primary endpoint*) di TEV sintomatica ricorrente (TVP non fatale o EP non fatale) o morte per qualunque casua, entrambe le dosi di apixaban sono state statisticamente superiori al placebo (vedere Tabella 10).

Tabella 10: Studio AMPLIFY-EXT: risultati di efficacia

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

\* Per i pazienti con più di un evento che contribuisce all'obiettivo finale composito (*composite endpoint*), è stato riportato solo il primo evento (ad esempio, se un soggetto ha manifestato TVP e poi anche EP, è stata considerata solo la TVP)

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

L'efficacia di apixaban per la prevenzione delle recidive di TEV è stata mantenuta tra i sottogruppi, inclusi età, sesso, indice di massa corporea (*BMI*) e funzione renale.

L'obiettivo primario di sicurezza (*safety primary endpoint*) 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. Tra i gruppi di trattamento con apixaban 2,5 mg due volte al giorno e quelli placebo, non vi è stata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamento maggiore + CRNM, minore e per tutti i sanguinamenti (vedere Tabella 11).

Tabella 11: Studio AMPLIFY-EXT: risultati sul sanguinamento

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

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

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Elikvis, contenente apixaban, in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'embolia venosa e arteriosa e la trombosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta 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. Alla dose di 10 mg, l'assunzione con il cibo non modifica l'AUC o la  $C_{max}$  di apixaban. Apixaban può essere assunto indipendentemente dal cibo.

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

Dopo somministrazione orale di 10 mg di apixaban sotto forma di 2 compresse da 5 mg frantumate e disciolte 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 sotto forma di 2 compresse da 5 mg frantumate con 30 g di purea di mela, la  $C_{max}$  e l'AUC sono risultate inferiori,

rispettivamente, del 21% e del 16% se paragonate 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, disciolta in 60 mL di G5W e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, l'esposizione è stata simile a quella osservata in altri studi clinici condotti su soggetti sani che ricevevano una singola dose orale di apixaban 5 mg, in compressa.

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

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

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

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

#### Compromissione epatica

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

x.

#### Sesso

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

#### Origine etnica e razza

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

#### Peso corporeo

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

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, 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, il 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<sub>max</sub> 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

Croscarmellosa sodica

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Ipromellosa

Lattosio monoidrato  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina  
Ferro ossido rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio-PVC/PVdC. Confezioni da 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 e 200 compresse rivestite con film.

Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 10x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1 e 168x1 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con chiusura filettata in polipropilene a prova di bambino contenente 60, 100, 168, 180, 200, e 1.000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/021  
EU/1/20/1458/023  
EU/1/20/1458/024  
EU/1/20/1458/026  
EU/1/20/1458/028  
EU/1/20/1458/030  
EU/1/20/1458/032  
EU/1/20/1458/034

EU/1/20/1458/044  
EU/1/20/1458/046

EU/1/20/1458/022  
EU/1/20/1458/025  
EU/1/20/1458/027  
EU/1/20/1458/029  
EU/1/20/1458/031  
EU/1/20/1458/033  
EU/1/20/1458/045

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

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

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2020

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

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



## **ALLEGATO II**

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

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

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

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Guida per il prescrittore
- Scheda di allerta per il paziente

Elementi chiave della guida per il prescrittore:

- dettagli sulla popolazione potenzialmente a più alto rischio di sanguinamento
- dosaggi raccomandati ed istruzioni sulla posologia per le diverse indicazioni
- raccomandazioni per la modifica della dose nelle popolazioni a rischio, inclusi i pazienti con compromissione epatica o renale
- istruzioni relative al passaggio da o a un trattamento con Apixaban Accord
- istruzioni su interventi chirurgici o procedure invasive ed interruzione temporanea
- gestione delle situazioni di sovradosaggio ed emorragia
- uso dei tests sulla coagulazione ed interpretazione dei loro risultati
- informazione che tutti i pazienti devono ricevere una scheda di allerta per il paziente e devono essere sensibilizzati su:
  - segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
  - importanza dell'aderenza al trattamento
  - necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente
  - importanza di informare gli operatori sanitari che si sta assumendo Apixaban Accord, nel caso in cui ci si debba sottoporre ad un intervento chirurgico o ad una procedura invasiva.

Elementi chiave della scheda di allerta per il paziente:

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE PER UNITÀ POSOLOGICHE DA 2,5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 2,5 mg compresse rivestite con film  
apixaban

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

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

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/001  
EU/1/20/1458/003  
EU/1/20/1458/004  
EU/1/20/1458/006  
EU/1/20/1458/008  
EU/1/20/1458/010  
EU/1/20/1458/012  
EU/1/20/1458/014  
EU/1/20/1458/041  
EU/1/20/1458/043

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER PER UNITÀ POSOLOGICHE DA 2,5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 2,5 mg compresse  
apixaban

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

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE PER UNITÀ POSOLOGICHE DA 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 5 mg compresse rivestite con film  
apixaban

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

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

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/021  
EU/1/20/1458/023  
EU/1/20/1458/024  
EU/1/20/1458/026  
EU/1/20/1458/028  
EU/1/20/1458/030  
EU/1/20/1458/032  
EU/1/20/1458/034  
EU/1/20/1458/044  
EU/1/20/1458/046

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER PER UNITÀ POSOLOGICHE DA 5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 5 mg compresse  
apixaban

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

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE DI UNITÀ POSOLOGICHE CONTENENTE BLISTER  
MONODOSE DA 2,5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 2,5 mg compresse rivestite con film  
apixaban

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

10 x 1 compresse rivestite con film  
20 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 1 compresse rivestite con film  
168 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/002  
EU/1/20/1458/005  
EU/1/20/1458/007  
EU/1/20/1458/009  
EU/1/20/1458/011  
EU/1/20/1458/013  
EU/1/20/1458/042

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER MONODOSE DA 2,5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 2,5 mg compresse  
apixaban

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

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE DI UNITÀ POSOLOGICHE CONTENENTE BLISTER  
MONODOSE DA 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 5 mg compresse rivestite con film  
apixaban

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

10 x 1 compresse rivestite con film  
20 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 1 compresse rivestite con film  
168 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/022  
EU/1/20/1458/025  
EU/1/20/1458/027  
EU/1/20/1458/029  
EU/1/20/1458/031  
EU/1/20/1458/033  
EU/1/20/1458/045

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER MONODOSE DA 5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 5 mg compresse  
apixaban

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

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE DEL FLACONE DA 2,5 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 2,5 mg compresse rivestite con film  
apixaban

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

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

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
180 compresse rivestite con film  
200 compresse rivestite con film  
1.000 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ETICHETTA DEL FLACONE DA 2,5 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 2,5 mg compresse  
apixaban

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

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

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
180 compresse rivestite con film  
200 compresse rivestite con film  
1.000 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/015  
EU/1/20/1458/016  
EU/1/20/1458/017  
EU/1/20/1458/018  
EU/1/20/1458/019  
EU/1/20/1458/020

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ETICHETTA DEL FLACONE DA 5 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 5 mg compresse  
apixaban

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
180 compresse rivestite con film  
200 compresse rivestite con film  
1.000 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ETICHETTA DEL FLACONE DA 5 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apixaban Accord 5 mg compresse  
apixaban

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di apixaban.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
180 compresse rivestite con film  
200 compresse rivestite con film  
1.000 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcellona, 08039  
Spagna

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

EU/1/20/1458/035  
EU/1/20/1458/036  
EU/1/20/1458/037  
EU/1/20/1458/038  
EU/1/20/1458/039  
EU/1/20/1458/040

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## SCHEDA DI ALLERTA PER IL PAZIENTE

### Apixaban Accord (apixaban)

#### Scheda di Allerta per il Paziente

**Porti sempre con sé questa scheda**

**Mostrici questa scheda al farmacista, al dentista e a qualsiasi altro operatore sanitario che la segue.**

**Sono in trattamento anticoagulante con Apixaban Accord (apixaban) per prevenire la formazione di coaguli di sangue**

**Completate cortesemente questa sezione o chieda al medico di farlo**

Nome:

Data di nascita:

Indicazione:

Dose: mg due volte al giorno

Nome del medico:

Numero di telefono del medico:

#### Informazioni per i pazienti

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

#### Informazioni per gli operatori sanitari

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

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Apixaban Accord 2,5 mg compresse rivestite con film apixaban

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

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

#### Contenuto di questo foglio

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

#### 1. Cos'è Apixaban Accord e a cosa serve

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

Apixaban Accord è usato negli adulti:

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



## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Apixaban Accord

### Non prenda Apixaban Accord se:

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

### Avvertenze e precauzioni

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

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

Presti particolare attenzione con Apixaban Accord

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

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

### Bambini ed adolescenti

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

### Altri medicinali e Apixaban Accord

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

Alcuni medicinali possono aumentare l'effetto di Apixaban Accord e altri possono diminuirlo. Il medico deciderà se deve essere sottoposto a terapia con Apixaban Accord mentre assume questi medicinali e come deve essere tenuto sotto stretto controllo

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

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

I seguenti medicinali possono ridurre l'effetto di Apixaban Accord nell'azione di prevenzione della formazione dei coaguli del sangue:

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

L'effetto di questo medicinale sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve prendere Apixaban Accord se è in stato di gravidanza. **Contatti immediatamente il medico** se inizia una gravidanza mentre prende questo medicinale .

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Apixaban Accord non ha mostrato avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **Apixaban Accord contiene lattosio (un tipo di zucchero) e sodio.**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

## **3. Come prendere Apixaban Accord**

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

### **Dose**

Deglutisca la compressa con un po' d'acqua. Apixaban Accord può essere preso con o senza cibo. Cerchi di prendere le compresse alla stessa ora ogni giorno, per ottenere il migliore effetto dalla terapia.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chiedi al medico in quali altri modi può assumere Apixaban Accord. La compressa può essere frantumata e miscelata con acqua o glucosio al 5% in acqua o succo di mela o purea di mela, immediatamente prima di assumerla.

#### **Istruzioni per la frantumazione della compressa:**

- frantumare le compresse con pestello e mortaio o, su un piatto, con il lato convesso di un cucchiaio;
- trasferire con attenzione tutta la polvere in un contenitore idoneo e poi miscelare la polvere con una piccola quantità, ad. es., 30 mL (2 cucchiaini) di acqua o con uno degli altri liquidi sopra menzionati, per preparare una miscela,
- deglutire la miscela;
- sciacquare il pestello e il mortaio o il cucchiaio e il piatto usati per frantumare la compressa ed il contenitore, con una piccola quantità di acqua (ad. es., 30 mL) o di uno degli altri liquidi, e deglutire il liquido.

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

#### **Prenda Apixaban Accord come raccomandato**

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

La dose raccomandata è una compressa di Apixaban Accord 2,5 mg, due volte al giorno, per esempio, una al mattino ed una la sera.

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

Se ha subito un'operazione all'**anca**, in genere prenderà le compresse per un periodo di 32-38 giorni. Se ha subito un'operazione al **ginocchio**, in genere prenderà le compresse per un periodo di 10-14 giorni.

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

La dose raccomandata è una compressa di Apixaban Accord **5 mg**, due volte al giorno.

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

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

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

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

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

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

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

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

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

### **Il medico potrebbe modificare il trattamento anticoagulante nel seguente modo:**

- *Passaggio da Apixaban Accord ad un medicinale anticoagulante*

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

- *Passaggio da un medicinale anticoagulante ad Apixaban Accord*

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

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

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

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

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

### **Pazienti sottoposti a cardioversione**

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

### **Se prende più Apixaban Accord di quanto deve**

**Informi immediatamente il medico** se ha preso più della dose prescritta di questo medicinale. Porti la confezione del medicinale con sé, anche se non è rimasta più nessuna compressa.

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

### **Se dimentica di prendere Apixaban Accord**

- Prenda la dose non appena se ne ricorda e:

- prenda la successiva dose di Apixaban Accord alla solita ora
- poi continui come stabilito.

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

### **Se interrompe il trattamento con Apixaban Accord**

Non smetta di prendere questo medicinale prima di averne parlato con il medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue potrebbe essere maggiore se interrompe il trattamento troppo presto.

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

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

I seguenti effetti indesiderati si verificano quando Apixaban Accord è assunto per prevenire la formazione di coaguli di sangue dopo le operazioni di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

##### **Effetti indesiderati comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 10)**

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

##### **Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 100)**

- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Sanguinamento:
  - che si verifica dopo l'intervento chirurgico, tra cui lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o nel sito di iniezione
  - da stomaco, intestino o sangue vivo/rosso nelle feci
  - sangue nelle urine
  - dal naso
  - dalla vagina
- Pressione sanguigna bassa che può causare un mancamento o battito cardiaco accelerato
- Analisi del sangue che possono rilevare:
  - funzionalità del fegato anormale
  - alcuni enzimi del fegato aumentati
  - bilirubina aumentata, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi
- Prurito

##### **Effetti indesiderati rari (si possono manifestare fino ad 1 persona su 1.000)**

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

**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- Sanguinamento:
  - nel cervello o nella colonna vertebrale
  - nei polmoni o nella gola
  - nella bocca
  - nell'addome o nello spazio dietro la cavità addominale
  - dalle emorroidi
  - analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- Eruzione cutanea che può formare vesciche e che appare come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un'area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (eritema multiforme).
- Infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può causare eruzioni cutanee o macchie appuntite, piatte, rosse e rotonde sotto la superficie della pelle o lividi.

I seguenti effetti indesiderati si manifestano quando Apixaban Accord è assunto per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore di pazienti con battito cardiaco irregolare e con almeno un fattore di rischio addizionale.

### **Effetti indesiderati comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 10)**

- Sanguinamenti:
  - negli occhi
  - nello stomaco o intestino
  - dal retto
  - sangue nelle urine
  - dal naso
  - dalle gengive
  - lividi e gonfiore
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Pressione sanguigna bassa che può causare un mancamento o il battito cardiaco accelerato
- Nausea (sensazione di star male)
- Analisi del sangue che possono evidenziare:
  - le gamma-glutamilttransferasi (GGT) aumentate

### **Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 100)**

- Sanguinamenti:
  - nel cervello o nella colonna vertebrale
  - nella bocca o sangue nell'espettorato quando si tossisce
  - nell'addome o dalla vagina
  - sangue vivo/rosso nelle feci
  - sanguinamento che si verifica dopo l'intervento chirurgico, tra cui lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o in sede di iniezione
  - dalle emorroidi
  - analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- Diminuzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Analisi del sangue che possono rilevare:
  - funzionalità del fegato anormale
  - enzimi del fegato aumentati
  - bilirubina aumentata, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono provocare: gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua e/o gola e difficoltà a respirare. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Effetti indesiderati rari (si possono manifestare fino ad 1 persona su 1.000)**

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

### **Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)**

- Eruzione cutanea che può formare vesciche e che appare come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un'area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (eritema multiforme).

### **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- Infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può causare eruzioni cutanee o macchie appuntite, piatte, rosse e rotonde sotto la superficie della pelle o lividi.

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

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

- Sanguinamenti:
  - dal naso
  - dalle gengive
  - sangue nelle urine
  - lividi e gonfiore
  - nello stomaco, nell'intestino, dal retto
  - nella bocca
  - dalla vagina
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Diminuzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Nausea (sensazione di star male)
- Eruzione cutanea
- Analisi del sangue che possono evidenziare:
  - gamma-glutamilttransferasi (GGT) aumentate o alanina aminotrasferasi (ALT) aumentate

### **Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 100)**

Pressione sanguigna bassa che può causare un mancamento o battito cardiaco accelerato

Sanguinamenti:

- negli occhi
- nella bocca o sangue nell'espettorato quando si tossisce
- sangue vivo/rosso nelle feci
- analisi che evidenziano sangue nelle feci o nelle urine
- sanguinamento che si verifica dopo l'intervento chirurgico, tra cui lividi e gonfiore, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o in sede di iniezione
- dalle emorroidi
- nel muscolo

Prurito

- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono provocare: gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua e/o gola e difficoltà a respirare. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.
- Analisi del sangue che possono rilevare:
  - funzionalità del fegato anormale
  - alcuni enzimi del fegato aumentati

- bilirubina aumentata, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.

### **Effetti indesiderati rari (si possono manifestare fino ad 1 persona su 1.000)**

Sanguinamento:

- nel cervello o nella colonna vertebrale
- nei polmoni

### **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

Sanguinamento:

- nell'addome o nello spazio dietro la cavità addominale.
- Eruzione cutanea che può formare vesciche e che appare come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un'area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (eritema multiforme).
- Infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può causare eruzioni cutanee o macchie appuntite, piatte, rosse e rotonde sotto la superficie della pelle o lividi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

## **5. Come conservare Apixaban Accord**

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Apixaban Accord**

- Il principio attivo è apixaban. Ogni compressa contiene 2,5 mg di apixaban.
- Gli altri componenti sono:
  - nucleo della compressa: **lattosio (vedere paragrafo 2)**, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, magnesio stearato;
  - rivestimento: **lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2)**, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, ferro ossido giallo (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Apixaban Accord e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film sono gialle, rotonde, biconvesse, con impresso su un lato "IU1" e lisce sull'altro.



Blister alluminio-PVC/PVdC. Confezioni da 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 e 200 compresse rivestite con film.

Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 10x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1 e 168x1 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con chiusura filettata in poliprolene a prova di bambino contenente 60, 100, 168, 180, 200, e 1000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Scheda di Allerta per il Paziente: gestione delle informazioni**

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

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

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

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcellona,  
Spagna

#### **Produttore**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Apixaban Accord 5 mg compresse rivestite con film apixaban

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

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

#### Contenuto di questo foglio

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

#### 1. Cos'è Apixaban Accord e a cosa serve

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

Apixaban Accord è usato negli adulti:

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

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Apixaban Accord

**Non prenda Apixaban Accord se:**

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

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

## Avvertenze e precauzioni

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

- **aumentato rischio di sanguinamento**, come:

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

- una **grave malattia ai reni o se è in dialisi**

- **problemi al fegato o una storia di problemi al fegato**

Questo medicinale sarà utilizzato con cautela nei pazienti con segni di funzione epatica alterata

- ha una **valvola cardiaca protesica**

- se il medico rileva che la sua pressione sanguigna è instabile

- se è pianificato un altro trattamento o una procedura chirurgica per rimuovere un coagulo di sangue dai polmoni.

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

Presti particolare attenzione con Apixaban Accord

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

## Bambini ed adolescenti

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

## Altri medicinali e Apixaban Accord

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

Alcuni medicinali possono aumentare l'effetto di Apixaban Accord e altri possono diminuirlo. Il medico deciderà se deve essere sottoposto a terapia con Apixaban Accord mentre assume questi medicinali e come deve essere tenuto sotto stretto controllo.

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

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

I seguenti medicinali possono ridurre l'effetto di Apixaban Accord nell'azione di prevenzione della formazione dei coaguli del sangue:

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

L'effetto di Apixaban Accord sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve prendere questo medicinale se è in stato di gravidanza. **Contatti immediatamente il medico** se inizia una gravidanza mentre prende questo medicinale .

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Apixaban Accord non ha mostrato avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **Apixaban Accord contiene lattosio (un tipo di zucchero) e sodio.**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

## **3. Come prendere Apixaban Accord**

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

### **Dose**

Deglutisca la compressa con un po' d'acqua. Apixaban Accord può essere preso con o senza cibo. Cerchi di prendere le compresse alla stessa ora ogni giorno, per ottenere il migliore effetto dalla terapia.

Se ha difficoltà a deglutire la compressa intera, chiedi al medico in quali altri modi può assumere Apixaban Accord. La compressa può essere frantumata e miscelata con acqua, o glucosio al 5% in acqua, o succo di mela o purea di mela, immediatamente prima di assumerla.

### **Istruzioni per la frantumazione della compressa:**

- frantumare le compresse con pestello e mortaio o, su un piatto, con il lato convesso di un cucchiaio.
- trasferire con attenzione tutta la polvere in un contenitore idoneo e poi miscelare la polvere con una piccola quantità, ad. es., 30 mL (2 cucchiaini), di acqua o con uno degli altri liquidi sopra menzionati, per preparare una miscela,
- deglutire la miscela,

- risciacquare il pestello e il mortaio (o il cucchiaino e il piatto) usati per frantumare la compressa ed il contenitore, con una piccola quantità di acqua (ad. es., 30 mL) o di uno degli altri liquidi, e deglutire il liquido.

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

### **Prenda Apixaban Accord come raccomandato**

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

La dose raccomandata è una compressa di Apixaban Accord **5 mg**, due volte al giorno.

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

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

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

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

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

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

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

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

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

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà continuare il trattamento.

### **Il medico potrebbe modificare il trattamento anticoagulante nel seguente modo:**

*- Passaggio da Apixaban Accord ad un medicinale anticoagulante*

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

*- Passaggio da un medicinale anticoagulante ad Apixaban Accord*

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

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

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

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

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

#### **Pazienti sottoposti a cardioversione**

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

#### **Se prende più Apixaban Accord di quanto deve**

**Informi immediatamente il medico** se ha preso più della dose prescritta di Apixaban Accord. Porti la confezione del medicinale con sé, anche se non è rimasta più nessuna compressa.

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

#### **Se dimentica di prendere Apixaban Accord**

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

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

#### **Se interrompe il trattamento con Apixaban Accord**

Non smetta di prendere questo medicinale prima di averne parlato con il medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue potrebbe essere maggiore se interrompe il trattamento troppo presto.

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

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

I seguenti effetti indesiderati si verificano quando Apixaban Accord è assunto per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cuore in pazienti con battito cardiaco irregolare e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo.

### **Effetti indesiderati comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 10)**

- Sanguinamenti:
  - negli occhi
  - nello stomaco o intestino
  - dal retto
  - sangue nelle urine
  - dal naso
  - dalle gengive
  - lividi e gonfiore
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Pressione sanguigna bassa che può causarle un mancamento o il battito cardiaco accelerato
- Nausea (sensazione di star male)
- Analisi del sangue che possono evidenziare:
  - le gamma-glutamilttrasferasi (GGT) aumentate

### **Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 100)**

- Sanguinamento:
  - nel cervello o nella colonna vertebrale
  - nella bocca o sangue nell'espettorato quando si tossisce
  - nell'addome o dalla vagina
  - sangue vivo/rosso nelle feci
  - sanguinamento che si verifica dopo l'intervento chirurgico, tra cui lividi e gonfiori, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o in sede di iniezione
  - dalle emorroidi
  - analisi che mostrano sangue nelle feci o nelle urine
- Diminuzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Analisi del sangue che possono rilevare:
  - funzionalità del fegato anormale
  - enzimi del fegato aumentati
  - bilirubina aumentata, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono provocare: gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua e/o gola e difficoltà a respirare. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Effetti indesiderati rari (si possono manifestare fino ad 1 persona su 1.000)**

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

### **Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)**

- Eruzione cutanea che può formare vesciche e che appare come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un'area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (eritema multiforme).

### **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili)**

- Infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può causare eruzioni cutanee o macchie appuntite, piatte, rosse e rotonde sotto la superficie della pelle o lividi.

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



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

- Sanguinamenti:
  - dal naso
  - dalle gengive
  - sangue nelle urine
  - lividi e gonfiore
  - nello stomaco, nell'intestino, dal retto
  - nella bocca
  - dalla vagina
- Anemia che può causare stanchezza o colorito pallido
- Diminuzione del numero delle piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione)
- Nausea (sensazione di star male)
- Eruzione cutanea
- Analisi del sangue che possono evidenziare:
  - gamma-glutamilttransferasi (GGT) aumentate o alanina aminotrasferasi (ALT) aumentate

### **Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino ad 1 persona su 100)**

Pressione sanguigna bassa che può causare un mancamento o battito cardiaco accelerato

- Sanguinamento:
  - negli occhi
  - nella bocca o sangue nell'espettorato quando si tossisce
  - sangue vivo/rosso nelle feci
  - analisi che evidenziano sangue nelle feci o nelle urine
  - sanguinamento che si verifica dopo l'intervento chirurgico, tra cui lividi e gonfiori, perdite di sangue o fluidi dalla ferita/incisione chirurgica (secrezione dalla ferita) o in sede di iniezione
  - dalle emorroidi
  - nel muscolo
- Prurito
- Perdita di capelli
- Reazioni allergiche (ipersensibilità) che possono provocare: gonfiore di viso, labbra, bocca, lingua e/o gola e difficoltà a respirare. **Contatti immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.
- Analisi del sangue che possono rilevare:
  - funzionalità del fegato anormale
  - alcuni enzimi del fegato aumentati
  - bilirubina aumentata, prodotto della rottura dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.

### **Effetti indesiderati rari (si possono manifestare fino ad 1 persona su 1.000)**

Sanguinamento:

- nel cervello o nella colonna vertebrale
- nei polmoni

**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili)**

Sanguinamento:

- nell'addome o nello spazio dietro la cavità addominale.  
Eruzione cutanea che può formare vesciche e che appare come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un'area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (eritema multiforme)
- Infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può causare eruzioni cutanee o macchie appuntite, piatte, rosse e rotonde sotto la superficie della pelle o lividi.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

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

### 5. Come conservare Apixaban Accord

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### Cosa contiene Apixaban Accord

- Il principio attivo è apixaban. Ogni compressa contiene 5 mg di apixaban.
- Gli altri componenti sono:
  - nucleo della compressa: **lattosio anidro (vedere paragrafo 2)**, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, magnesio stearato;
  - rivestimento: **lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2)**, ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, ferro ossido rosso (E172).

#### Descrizione dell'aspetto di Apixaban Accord e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono rosa, ovali, biconvesse, con impresso su un lato "IU2" e lisce sull'altro.

Blister alluminio PVC/PVdC. Confezioni da 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 e 200 compresse rivestite con film.

Blister alluminio-PVC/PVdC divisibile per dose singola da 10x1, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1, 100x1 e 168x1 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con chiusura filettata in poliprolene a prova di bambino contenente 60, 100, 168, 180, 200, e 1.000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Scheda di Allerta per il Paziente: gestione delle informazioni**

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

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

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

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcellona,  
Spagna

### **Produttore**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti d'informazioni**

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