

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg apixabán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

51,4 mg laktóz 2,5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Sárga, kerek (5,95 mm átmérőjű), egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtteknél.

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél, amilyen például a korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA), a 75 év vagy afeletti életkor, a hypertonia, a diabetes mellitus, valamint a tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA stádium \geq II).

A mélyvénás thrombosis (MVT) és a pulmonalis embolia (PE) kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése felnőtteknél (a hemodinamikailag instabil tüdőembóliás betegeket lásd a 4.4 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A vénás thromboembolia megelőzése (VTEp): elektív csípő- vagy térdprotézis műtét

Az apixabán ajánlott adagja naponta kétszer 2,5 mg szájon át alkalmazva. Az első adagot a műtét után 12-24 órával kell bevenni.

Az orvosok mérlegelhetik a korábbi véralvadásgátlásnak a VTE profilaxisában mutatott lehetséges előnyeit, valamint a műtét utáni vérzés kockázatát, amikor döntenek a kezelésnek az ebben a terápiás időablakon belüli alkalmazásáról.

Csípőprotézis műtéten áteső betegek

A kezelés javasolt időtartama 32-38 nap.

Térdprotézis műtéten áteső betegek

A kezelés javasolt időtartama 10-14 nap.

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő betegeknél

Az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át alkalmazva.

Dóziscsökkenés

Az olyan, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknél az alábbi jellemzők közül legalább 2 megtalálható, az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át alkalmazva: életkor ≥ 80 év, testtömeg ≤ 60 kg vagy a szérum kreatininszint $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l).

A kezelést hosszú időn keresztül kell folytatni.

Az MVT kezelése, a PE kezelése és az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (együtt: VTEt)

Az apixabán javasolt adagja akut mélyvénás thrombosis kezelésére és pulmonalis embolia kezelésére az első 7 nap naponta kétszer 10 mg szájon át alkalmazva, majd azt követően naponta kétszer 5 mg szájon át bevéve. A rendelkezésre álló orvosi irányelvek szerint a rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti kockázati tényezőknél (pl. nemrégiben lezajlott műtét, trauma, immobilizáció) kell alapulnia.

Az ismételt MVT és a PE megelőzése esetén az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át alkalmazva. Amikor az MVT és a PE kiújulásának megelőzése javallott, akkor a naponta kétszer 2,5 mg-os dózist a 6 hónapig tartó, naponta kétszer 5 mg apixabánnal vagy más antikoagulánsal végzett kezelés befejezése után kell elkezdni, amint azt az alábbi, 1. táblázat mutatja (lásd még 5.1 pont).

1. táblázat: Ajánlott adagolás (VTEt)

	Adagolási rend	Maximális napi adag
MVT vagy PE kezelése	naponta 2×10 mg az első 7 nap	20 mg
	utána naponta 2×5 mg	10 mg
Az ismételt MVT és/vagy PE megelőzése az MVT vagy a PE 6 hónapig tartó kezelésének befejezése után	naponta $2 \times 2,5$ mg	5 mg

A kezelés teljes időtartamát a kezelés előnyének és a vérzés kockázatának egymással szembeni, gondos mérlegelését követően egyénileg kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Ha egy adag kimarad, akkor a betegnek azonnal be kell vennie az Eliquis-t, majd a napi kétszeri szedést a korábbiaknak megfelelően kell folytatnia.

Átállítás

A kezelésnek parenterális antikoagulánsokról történő átállítása Eliquis-re (és fordítva) megtörténhet a következő előírt adag időpontjában (lásd 4.5 pont). Ezeket a gyógyszereket nem szabad egyidejűleg alkalmazni.

Átállítás K-vitamin antagonistá kezelésről Eliquis-re

Amikor a betegeket K-vitamin antagonistá kezelésről Eliquis-re állítják át, akkor abba kell hagyni a warfarin- vagy más K-vitamin antagonistá-kezelést, és az Eliquis-t akkor kell elkezdni, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) < 2 .

Átállítás Eliquis-ről K-vitamin antagonistá kezelésre

Amikor a betegeket Eliquis-ről K-vitamin antagonistá kezelésre állítják át, akkor a K-vitamin antagonistá-kezelés elkezdése után legalább 2 napig folytatni kell az Eliquis adását. Az Eliquis és a K-vitamin antagonistá-kezelés 2 napos egyidejű alkalmazása után az Eliquis következő, tervezett dózisa előtt meg kell mérni az INR-értéket. Az Eliquis és K-vitamin antagonistá-kezelés egyidejű alkalmazását addig kell folytatni, amíg az INR ≥ 2 .

Idősek

VTEp és VTET – A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció – A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

Vesekárosodás

Az enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre az alábbi ajánlások vonatkoznak:

- vénás thromboembolia megelőzéséhez elektív csípő- vagy térdprotézis esetén (VTEp), valamint az MVT kezeléséhez, a PE kezeléséhez és az MVT és a PE kiújulásának megelőzéséhez (VTET) nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

- a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára az olyan betegeknél, akik nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvednek, és a szérum kreatininszintjük $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l), mely ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, a fentiekben leírtaknak megfelelő módon az adag csökkentésére van szükség. Az adagcsökkentés egyéb kritériumainak (életkor, testtömeg) hiányában nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

A súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) az alábbi ajánlások vonatkoznak (lásd 4.4 és 5.2 pont):

- vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTET) az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;

- a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója esetén a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a betegeknél alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixabán dózist kell kapniuk.

Nincs klinikai tapasztalat az olyan betegekkal, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy dialízis-kezelés alatt állnak, ezért az apixabán ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Eliquis ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A vagy B stádium) óvatosan kell alkalmazni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt, az alanin-aminotranszferáz (ALAT)/aszpartát-aminotranszferáz (ASAT) 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubin szintje $\geq 1,5$ -szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a Eliquis-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Eliquis elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg

VTEp és VTET - A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció – A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

Nemek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Katéteres ablációban részesülő betegek (NVAF)

Az apixabán-kezelés folytatható a katéteres ablációban részesülő betegeknél (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Kardioverzióban részesülő betegek

Az apixabán-kezelés megkezdhető vagy folytatható azoknál a NVAF betegeknél, akiknél kardioverzióra lehet szükség.

A korábban antikoagulánsokkal nem kezelt betegeknél – kivéve a bal pitvari thrombussal rendelkező betegeknél – meg kell fontolni egy képalkotó megközelítést (pl. transoesophagealis echokardiográfia [TEE] vagy komputertomográfias [CT] képalkotás) alkalmazását kardioverzió előtt, összhangban a megalapozott egészségügyi irányelvekkel.

Az apixabán-kezeléssel kezdő betegeknél naponta kétszer 5 mg-ot kell adni legalább 2,5 napon keresztül (5 egyszeri adag) a kardioverzió előtt, hogy biztosított legyen a megfelelő mértékű antikoagulálás (lásd 5.1 pont). Az adagolást napi kétszeri 2,5 mg apixabánra kell csökkenteni és azt legalább 2,5 napon keresztül (5 egyszeri adag) kell alkalmazni, ha a beteg megfelel a dóziscsökkentés feltételeinek (lásd a fenti Dóziscsökkentés és Vesekárosodás részt).

Ha az előtt van szükség kardioverzióra, hogy a beteg 5 adag apixabánt kaphatott, 10 mg feltöltő dózist kell kapnia, majd naponta kétszer 5 mg-ot. Az adagolást le kell csökkenteni 5 mg feltöltő dózissra, majd naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha a beteg megfelel a dóziscsökkentés feltételeinek (lásd a fenti Dóziscsökkentés és Vesekárosodás részt). A feltöltő dózist legalább 2 órával a kardioverzió előtt kell beadni (lásd 5.1 pont).

A kardioverzióban részesülő összes betegnél a kardioverzió előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg a felírtak szerint bevette az apixabánt. A kezelés megkezdésére és a kezelés hosszára vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a kardioverzió áteső betegek antikoagulációs kezelésének megalapozott irányelveinek javallatait.

NVAF betegek akut coronaria szindrómával (ACS) és/vagy perkután coronaria intervencióval (PCI)

Korlátozottak a rendelkezésre álló tapasztalatok az apixabán NVAF betegek kezelésében ajánlott dózisével olyan esetben, amikor thrombocytá-aggregáció-gátló szerekekkel együttesen alkalmazzák ACS-ben szenvedő betegeknél és/vagy PCI-n átesett betegeknél a haemostasis helyreállása után (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Eliquis biztonságosságát és hatékonyságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Eliquis-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

Az olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat egészben, az Eliquis tablettákat porrá lehet törni, és szuszpendálni lehet vízben, glükóz 5%-os vizes oldatában, almaleben, vagy hozzá lehet keverni almapüréhez, és azonnal be kell adni szájon át (lásd 5.2 pont). Másik megoldásként az Eliquis tablettákat porrá lehet törni és szuszpendálni 60 ml vízben vagy 5%-os glükózoldatban, majd nasogastricus szondán át azonnal be kell adni (lásd 5.2 pont). A porrá tört Eliquis tabletták vízben, 5%-os glükózoldatban, almaleben és almapürében legfeljebb 4 órán keresztül stabilak.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés.
- Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség (lásd 5.2 pont).

- Léziók vagy állapotok, melyek a nagyfokú vérzés jelentős rizikófaktorának tekinthetők. Ide tartozhat az aktuálisan fennálló vagy nemrégiben lezajlott gastrointestinalis fekély, a vérzés magasabb kockázatával járó malignus daganatok fennállása, friss agyi vagy gerincsérülés, nemrégiben lezajlott agy-, gerinc- vagy szemműtét, nemrégiben lezajlott intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett oesophagus varicositás, arteriovenosus malformációk, vascularis aneurysmák vagy nagyobb intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.
- Bármilyen más antikoaguláns szerrel, pl. nem fracionált heparinnal (UFH), kis molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, dabigatrán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezelésről egy másikra állítják át (lásd 4.2 pont), amikor a nem fracionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem fracionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

Más antikoagulánsokhoz hasonlóan az apixabánt szedő betegeknél gondosan figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Óvatos alkalmazása ajánlott fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Súlyos vérzés jelentkezésekor az apixabán alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 és 4.9 pont).

Bár az apixabán-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását, azokban a kivételes helyzetekben, amikor az apixabán-expozíció ismerete segíthet információt nyújtani a klinikai döntéshez, mint például a túladagolás és a sürgős műtét, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor assay hasznos lehet (lásd 5.1 pont).

Rendelkezésre áll egy szer az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására.

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végzett egyidejű kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az apixabán és a thrombocyt-aggregáció-gátló szerek egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a betegeket egyidejűleg szelektív szerotonin-visszavétel gátló szerekkel (SSRI-k) vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátló szerekkel (SNRI-k) vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel kezelik, beleértve az acetilszalicilsavat is.

A műtét után más thrombocyt-aggregáció-gátlók apixabánnal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A pitvarfibrillációban és olyan állapotokban szenvedő betegeknél, akiknél ez egy vagy két szerből kombinált thrombocyt-aggregáció-gátló kezelést tesz indokolttá, ennek a kezelésnek az apixabánnal történő kombinálása előtt a kezelés potenciális előnyeit gondosan mérlegelni kell a potenciális kockázatokkal szemben.

Egy pitvarfibrillációban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az acetilszalicilsav egyidejű alkalmazása az apixabánt kapó betegeknél az évenkénti 1,8%-ról évenként 3,4%-ra növelte a nagyfokú vérzés kockázatát, a warfarint kapó betegeknél az évenkénti 2,7%-ról évenként 4,6%-ra növelte a vérzés kockázatát. Ebben a klinikai vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott kettős thrombocyt-aggregáció-gátló kezelés alkalmazása korlátozott volt (2,1%) (lásd 5.1 pont).

Egy klinikai vizsgálatba olyan pitvarfibrillációban szenvedő betegeket vontak be, akiknek akut coronaria szindrómájuk volt és/vagy PCI-n estek át, és tervezetten P2Y₁₂-gátló kezelést kaptak acetilszalicilsavval együtt vagy anélkül, valamint orális antikoagulánst (apixabán vagy K-vitamin-antagonista) 6 hónapig. Az acetilszalicilsav együttes alkalmazása évente 16,4%-ról évente

33,1%-ra növelte az ISTH (Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) definíciója szerinti nagyfokú vagy CRNM (klinikailag releváns, nem nagyfokú) vérzés kockázatát az apixabánnal kezelt betegekénél (lásd 5.1 pont).

Egy nagy kockázatú poszt-akut coronaria szindrómás, pitvarfibrillációban nem szenvedő betegekénél végzett klinikai vizsgálatban, ahol a betegeket többszörös cardialis és nem cardialis kísérőbetegségek jellemezték, és acetilszalicilsavat vagy acetilszalicilsav és klopidogrel kombinációt kaptak, az ISTH definíciója szerinti nagyfokú vérzés kockázatának jelentős emelkedéséről számoltak be az apixabán esetén (5,13% évente) a placebohoz képest (2,04% évente).

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

Az apixabánt kapó betegekénél az akut ischaemiás stroke kezelése esetén nagyon korlátozott a tapasztalat a thrombolyticus szerek alkalmazásával (lásd 4.5 pont).

Billentyű-protézises betegek

Az apixabán biztonságosságát és hatásosságát billentyű-protézises, pitvarfibrilláló vagy nem pitvarfibrilláló betegekénél nem vizsgálták. Ezért az apixabán alkalmazása ebben az esetben nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az apixabán, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegekénél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegekénél (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-kezelés visszatérő thromboticus események magasabb gyakoriságával társulhat a K-vitamin antagonistákhoz képest.

Műtét és invazív beavatkozások

Elektív műtét vagy invazív beavatkozások előtt az apixabán adását legalább 48 órával korábban abba kell hagyni. Ezek közé olyan beavatkozások tartoznak, amelyeknél a klinikailag jelentős vérzés kockázata nem zárható ki, vagy amelyeknél a vérzés kockázata elfogadhatatlan lehet.

Alacsony vérzési kockázattal járó elektív műtét vagy invazív beavatkozások előtt az apixabán adását legalább 24 órával korábban abba kell hagyni. Ezek közé olyan beavatkozások tartoznak, amelyeknél bármilyen előforduló vérzés várhatóan minimális, nem kritikus, és könnyen kontrollálható.

Ha a műtét vagy az invazív beavatkozások nem halaszthatók, megfelelő elővigyázatosság szükséges, és a vérzés fokozott kockázatát tekintetbe kell venni. A vérzés kockázatát mérlegelni kell a beavatkozás sürgősségével szemben.

Az invazív beavatkozás vagy sebészi beavatkozás után az apixabánt amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni, feltételezve, hogy azt a klinikai szituáció lehetővé teszi, és az adekvát haemostasis elérésre került (kardioverzióra vonatkozóan lásd a 4.2 pontot).

Pitvarfibrilláció miatt katéteres ablációban részesülő betegekénél nincs szükség az apixabán-kezelés megszakítására (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

A kezelés átmeneti felfüggesztése

Az antikoagulánsok, köztük az apixabán adásának felfüggesztése aktív vérzés, elektív műtét vagy invazív beavatkozások végzésekor fokozott thrombosis-kockázat esetén. A terápiás tévedéseket kerülni kell, és ha az apixabánnal végzett antikoagulálást bármilyen okból átmenetileg fel kell függeszteni, a kezelést amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni.

Spinal/epiduralis anaesthesia vagy punctio

Neuraxialis anaesthesia (spinal/epiduralis anaesthesia) vagy lumbal/epiduralis punctio esetén a thromboemboliás szövődmények megelőzése érdekében antithromboticus szerekekkel kezelt betegeknél fennáll az epiduralis vagy spinalis haematoma kialakulásának kockázata, amely hosszan tartó vagy végleges paralyssit eredményezhet. Ezeknek az eseményeknek a kockázata a tartós epiduralis kanül posztoperatív alkalmazásával vagy a haemostasist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazásával növekedhet. A tartós epiduralis vagy intrathecalis kanüloket az apixabán első adagja előtt legalább 5 órával korábban el kell távolítani. A traumás vagy ismételt epiduralis vagy lumbal punctio szintén növelheti a kockázatot. A betegeknél gyakran kell monitorozni a neurológiai károsodásra utaló panaszokat és tüneteket (pl. az alsó végtagok zsibbadása vagy gyengesége, végbél- vagy húgyhólyag dysfunctio). Neurológiai károsodás detektálása esetén a diagnózis sürgős felállítása és kezelés szükséges. Neuroaxialis beavatkozás előtt az antikoagulált betegeknél vagy a thromboprophylaxis céljából antikoagulálandó betegeknél az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális előnyöket a kockázatokkal szemben.

Nincs az apixabán alkalmazásával a tartós intrathecalis vagy epiduralis katétert viselő betegeknél szerzett klinikai tapasztalat. Abban az esetben, ha ilyenre van szükség, akkor az apixabán általános farmakokinetikai jellemzői alapján egy 20-30 órás időtartamnak (azaz a felezési idő kétszeresének) el kell telnie az apixabán utolsó dózisa, és a katéter kihúzása között, és legalább egy adagot ki kell hagyni a katéter kihúzása előtt. Az apixabán következő adagját legkorábban 5 órával a katéter eltávolítása után lehet adni. Mint minden új antikoaguláns gyógyszer esetén, a neuroaxiális blokáddal szerzett tapasztalat korlátozott, és ezért rendkívüli elővigyázatosság javasolt, ha az apixabánt neuroaxiális blokáddal jelenlétében alkalmazzák.

Hemodinamikailag instabil tüdőembóliás, továbbá thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

A hemodinamikailag instabil tüdőembóliás betegeknél, vagy a várhatóan thrombolysissal vagy pulmonalis embolectomiával kezelendő betegeknél az apixabán nem javasolt a nem fracionált heparin alternatívájaként, mivel az apixabán biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív tumoros betegek

Aktív tumoros betegek esetében magas lehet mind a vénás thromboembólia, mind a vérzéses események kockázata. Ha az MVT vagy a PE kezelésére apixabán alkalmazását tervezik tumoros betegeknél, az előnyöket és kockázatokat körültekintően kell mérlegelni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

A korlátozott mennyiségű klinikai adat azt mutatja, hogy az apixabán plazmakoncentrációja a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) emelkedett, ami megnövekedett vérzési kockázathoz vezethet. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabánt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója esetén a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), és azoknak a betegeknél, akiknek a szérum kreatininszintje $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, kisebb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixabán dózist kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Nincs klinikai tapasztalat az olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy dialízis-kezelés alatt állnak, ezért az apixabán ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Idősek

Az életkor előrehaladásával a vérzési kockázat fokozódhat (lásd 5.2 pont).

Ezen kívül a potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az apixabán és acetilszalicilsav kombinációt óvatosan kell alkalmazni.

Testtömeg

A kis testtömeg (< 60 kg) növelheti a vérzési kockázatot (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az apixabán ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A vagy B stádium) óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (ALAT/ASAT 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje $\geq 1,5$ -szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az apixabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Kölcsönhatás a citokróm P450 3A4-et (CYP3A4) és a P-glikoproteint (P-gp) egyaránt gátló inhibitorokkal

Az apixabán alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir). Ezek a gyógyszerek az apixabán expozícióját kétszeresére növelhetik (lásd 4.5 pont) vagy egyéb, olyan tényezők jelenlétében, amelyek az apixabán-expozíciót növelik (pl. súlyos vesekárosodás) ennél is nagyobbra.

Kölcsönhatás a CYP3A4-ra és a P-gp-re egyaránt ható induktorokkal

Az apixabán egyidejű alkalmazása a CYP3A4 és P-gp erős induktoraival [pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] az apixabán-expozíció közel 50%-os csökkenéséhez vezethet. Egy pitvarfibrilláló betegeknél végzett klinikai vizsgálatban az önmagában adott apixabánhoz képest csökkent hatásosságot és a vérzés magasabb kockázatát figyelték meg, ha az apixabánt a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival együtt adták.

Azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, az alábbi ajánlásokat kell betartani (lásd 4.5 pont):

- vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;
- az MVT kezelésére és a pulmonalis embolia kezelésére az apixabán nem alkalmazható, mivel a hatásosság romolhat.

Csípőtáji törés műtéti kezelése

Az apixabán hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai vizsgálatokat csípőtáji törés miatt műtéten áteső betegeknél nem végeztek, ezért ezeknél a betegeknél az apixabán nem javasolt.

Laboratóriumi paraméterek

A véralvadási vizsgálatokat – pl. prothrombinidő (PI), INR és aktivált parciális thromboplastinidő (aPTI) – az apixabán a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja. A várható terápiás adagolás mellett végzett véralvadási vizsgálatok során tapasztalt változások csekélyek, és nagyfokú variabilitást mutatnak (lásd 5.1 pont).

Segédanyagokra vonatkozó információ

Az Eliquis laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy a glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok

Az apixabán együttes adása naponta egyszer 400 mg ketokonazzal, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős inhibitora, az apixabán átlagos AUC-értékének kétszeres és az apixabán átlagos C_{max} -értékének 1,6-szeres növekedéséhez vezetett.

Az apixabán alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir) (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyeket nem tekintenek a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős inhibitorainak (pl. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproxén, kinidin, verapamil), várhatóan kisebb mértékben emelik az apixabán plazmakoncentrációját. Nincs szükség az apixabán dózismódosítására a CYP3A4 és a P-gp nem erős inhibitoraival végzett egyidejű kezelés esetén. Így például a diltiazem (naponta egyszer 360 mg), mely a CYP3A4-nek közepesen erős és a P-gp-nek gyenge inhibitora, az apixabán átlagos AUC-értékének 1,4-szeres és a C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedését okozta. A naproxén, ami csak a P-gp inhibitora, de a CYP3A4-nek nem, egyszeri 500 mg-os dózisban az apixabán átlagos AUC-értékének 1,5-szeres, a C_{max} -értékének 1,6-szeres növekedését idézte elő. A klaritromicin (naponta kétszer 500 mg), ami a P-gp inhibitora és a CYP3A4 erős inhibitora, az apixabán átlagos AUC-értékének 1,6-szeres, a C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedését idézte elő.

CYP3A4 és P-gp induktorok

Az apixabán egyidejű alkalmazása rifampicinnel, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős induktora, az apixabán átlagos AUC-értékének 54%-os és a C_{max} -értékének 42%-os csökkenését okozta. Az apixabán együttes alkalmazása más erős CYP3A4 és P-gp induktorokkal [pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] szintén az apixabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen gyógyszerekkel való együttes kezelés esetén az apixabán dózismódosítása nem szükséges, ugyanakkor azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, az apixabánt óvatosan kell alkalmazni a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére.

Az apixabán nem javasolt az MVT és a PE kezelésére azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mivel a hatásossága csökkenhet (lásd 4.4 pont).

Antikoagulánsok, thrombocyta-aggregáció gátlók, SSRI-k/SNRI-k és nem-szteroid gyulladáscsökkentők

A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végezett egyidejű kezelés ellenjavallt, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezelésről állítják át egy másikra, amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.3 pont).

Az enoxaparin (40 mg egyszeri adag) apixabánnal (5 mg egyszeri adag) történő kombinált alkalmazása után az anti-Xa-faktor aktivitásra gyakorolt additív hatást figyeltek meg.

Naponta egyszeri 325 mg acetilszalicilsavval való együttes kezelés során nem voltak nyilvánvaló farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatások.

Az apixabánnal együtt adott klopidozrel (naponta egyszer 75 mg) vagy a 75 mg klopidozrel és a naponta egyszer adott 162 mg acetilszalicilsav vagy a prazugrel (60 mg, majd naponta egyszer 10 mg) kombinációja a fázis I vizsgálatokban nem járt a mintaként szolgáló vérzési idő, a thrombocyta-aggregáció további gátlásának jelentős növekedésével, ha azokat a thrombocyta-aggregációt gátló szerek apixabán nélküli alkalmazásával hasonlították össze. A véralvadási vizsgálatok (PT, INR és aPTT) csak az apixabán hatásaival voltak összhangban.

A P-gp-t gátló naproxén (500 mg) alkalmazása az apixabán átlagos AUC- és C_{max} -értékének sorrendben 1,5-szeres, illetve 1,6-szeres növekedéséhez vezetett. A véralvadási vizsgálatok eredményei ennek megfelelő növekedést mutattak az apixabán esetében. Az apixabán és naproxén együttes alkalmazása esetén nem figyeltek meg változást a naproxén arachidonsav indukálta thrombocyta-aggregációra kifejtett hatásában, és a vérzési idő klinikailag releváns meghosszabbodása sem volt kimutatható.

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiás válasszal reagálnak thrombocyta-aggregáció-gátló gyógyszer és apixabán együttes adása esetén. Az apixabánt óvatosan kell alkalmazni, ha SSRI-kelet/SNRI-kelet, nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel, acetilszalicilsavval és/vagy P2Y₁₂-gátlókkal adják egyidejűleg, mert ezek a gyógyszerek jellemző módon növelik a vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Korlátozottan állnak rendelkezésre tapasztalatok más thrombocyta-aggregáció-gátlókkal (pl. GPIIb/IIIa-receptor-antagonisták, dipiridamol, dextrans és szulfpirazon) vagy thrombolyticus szerekkel. Mivel az ilyen gyógyszerek megnövelik a vérzés kockázatát, ezeknek a gyógyszereknek apixabánnal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések

Az apixabán atenolollal vagy famotidinnel történő együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat. Tíz milligramm apixabán 100 mg atenolollal való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az apixabán farmakokinetikai jellemzőire. A két gyógyszer együttes adása után az apixabán átlagos AUC-értéke 15%-kal, a C_{max} -értéke 18%-kal csökkent a külön-külön történő alkalmazáshoz képest. Tíz milligramm apixabán 40 mg famotidinnel való együttes alkalmazása nem volt hatással az apixabán AUC- és C_{max} -értékeire.

Az apixabán hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatokban az apixabán a betegeknél észlelt plazma csúcskoncentrációnál lényegesen magasabb koncentrációkban nem mutatott gátló hatást a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vagy a CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) enzimek aktivitására, és gyenge gátló hatást mutatott a CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) enzim aktivitására. Az apixabán 20 μM -os koncentrációig nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, illetve a CYP3A4/5 enzimeket. Következésképpen nem várható, hogy az apixabán megváltoztatja azoknak az együttesen alkalmazott gyógyszereknek a metabolikus clearance-ét, melyeket a fenti enzimek metabolizálnak. Az apixabán nem gátolja jelentős mértékben a P-gp-t.

Az alábbiakban részletezett, egészséges egyéneken végzett vizsgálatok szerint az apixabán nem változtatta meg számottevően a digoxin, a naproxén vagy az atenolol farmakokinetikáját.

Digoxin

Naponta egyszer 20 mg apixabán és naponta egyszer 0,25 mg digoxin (P-gp szubsztrát) együttes alkalmazása nem befolyásolta a digoxin AUC-, illetve C_{max} -értékét, következésképpen az apixabán nem gátolja a P-gp mediálta szubsztrát transzportot.

Naproxén

Az apixabán (10 mg) és egy gyakran használt NSAID, a naproxén (500 mg) egyszeri dózisai együttes alkalmazásának nem volt semmilyen hatása a naproxén AUC-, illetve C_{max} -értékére.

Atenolol

Az apixabán (10 mg) és egy gyakran használt béta-blokkoló, az atenolol (100 mg) egyszeri dózisainak együttes alkalmazása nem változtatta meg az atenolol farmakokinetikáját.

Orvosi szén

Az orvosi szén adása csökkenti az apixabán-expozíciót (lásd 4.9 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az apixabán terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs adat. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az apixabán alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az apixabán vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletekből származó adatok az apixabán anyatejbe való kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az apixabán alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Apixabánnal kezelt állatokon végzett kísérletek során termékenységre gyakorolt hatást nem igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eliquis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az apixabán biztonságosságát 7 fázis III klinikai vizsgálatban értékelték, melyekben több mint 21 000 beteg vett részt: több mint 5000 beteg a VTEp vizsgálatokban, több mint 11 000 beteg az NVPF vizsgálatokban, és több mint 4000 beteg a VTE-terápiás (VTET) vizsgálatokban, ebben a sorrendben átlagosan 20 napos, 1,7 éves és 221 napos összexpoziációval (lásd 5.1 pont).

Gyakori mellékhatás volt a vérzés, contusio, epistaxis és haematoma (a nemkívánatos esemény-profil és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

A VTEp vizsgálatokban a naponta kétszer 2,5 mg apixabánnal kezelt betegek összesen 11%-a tapasztalt mellékhatásokat. A vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága az apixabán esetén 10% volt az apixabánt enoxaparinnal összehasonlító vizsgálatokban.

Az NVPF vizsgálatokban az apixabán mellett a vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 24,3% volt az apixabánt warfarinnal összehasonlító vizsgálatban, és 9,6% volt az apixabánt acetilszalicilsavval összehasonlító vizsgálatban. Az apixabán vs. warfarin vizsgálatban az ISTH-szerinti jelentős gastrointestinalis vérzések (beleértve a tápcsatorna felső, a tápcsatorna alsó részéről kiinduló, valamint a rectalis vérzést is) előfordulási gyakorisága az apixabán mellett 0,76%/év volt. Az ISTH-szerinti jelentős intraocularis vérzés előfordulási gyakorisága az apixabán mellett 0,18%/év volt.

A VTEt vizsgálatokban az apixabán mellett a vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 15,6% volt az apixabánt enoxaparinnal/warfarinnal összehasonlító vizsgálatban, és 13,3% volt az apixabánt placebóval összehasonlító vizsgálatban (lásd 5.1 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), sorrendben a VTEp, az NVPF és a VTEt esetén.

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Túlérzékenység, allergiás oedema és anaphylaxia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Pruritus	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori*
Angioedema	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Agyvérzés [†]	Nem ismert	Nem gyakori	Ritka
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			
Szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is)	Ritka	Gyakori	Nem gyakori
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTET)
Intraabdominalis vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>			
Epistaxis	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Haemoptoe	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Légúti vérzés	Nem ismert	Ritka	Ritka
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Hányinger	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Aranyeres vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori
Szájüregi vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Rectalis vérzés, ínnyvérzés	Ritka	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Nem ismert	Ritka	Nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>			
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, emelkedett szérumszulfatázszint, emelkedett szérumbilirubinszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltanszferázszint	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett alanin-aminotranszferázszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>			
Bőrkiütés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori
Alopecia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Erythema multiforme	Nem ismert	Nagyon ritka	Nem ismert
Cutan vasculitis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>			
Izomvérzés	Ritka	Ritka	Nem gyakori
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>			
Haematuria	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>			
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>			
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>			
Occult vér pozitívítás	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>			
Suffusio	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Beavatkozás utáni vérzés (beleértve a beavatkozás utáni haematómát, a sebvérzést, a haematómát az érpunkció helyén és a vérzést a katéter bevezetésének a helyén is), sebváladékozás, vérzés az incisio helyén (beleértve a haematómát az incisio helyén), intraoperatív vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Traumás vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori

* A CV185057 vizsgálatban (VTE hosszú távú megelőzése) nem fordult elő egész testre kiterjedő pruritus.

† Az „Agyvérzés” kifejezés minden intracranialis és intraspinalis vérzést magába foglal (azaz a haemorrhagiás stroke-ot, illetve a putamen, cerebellum vérzéseit és az intraventricularis és subduralis vérzéseket).

Az apixabán alkalmazása is bármilyen szövetből vagy szervből eredő occult vagy nyilvánvaló vérzés fokozott kockázatával társulhat, ami posthaemorrhagiás anaemiát eredményezhet. A panaszok és a tünetek, valamint azok súlyossága a vérzés helyétől, mértékétől és nagyságától függően változhatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az apixabán túlادagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzéssel szövődmények esetén a kezelést le kell állítani, és ki kell deríteni a vérzés forrását. Mérlegelni kell a megfelelő kezelés elkezdését, pl. sebészi vérzéscsillapítást, friss fagyasztott plazma transfúzióját vagy a Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását.

Egészséges egyéneknél végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, amelyekben naponta maximum 50 mg apixabánt adtak szájon át 3-7 napig (25 mg naponta kétszer 7 napon át vagy naponta egyszer 50 mg 3 napon át), klinikailag jelentős mellékhatás nem fordult elő.

Egészséges alanyoknál 2 és 6 órával egy 20 mg-os apixabán dózis bevétele után az orvosi szén adása az átlagos apixabán AUC-t sorrendben 50%-kal és 27%-kal csökkentette, és nem volt hatással a C_{max}-ra. Az apixabán átlagos felezési ideje az önmagában adott apixabán esetén észlelt 13,4 órától sorrendben 5,3 órára, illetve 4,9 órára csökkent, ha az orvosi szén 2 és 6 órával az apixabán után adták. Így az orvosi szén alkalmazása az apixabán túlادagolásának vagy véletlen lenyelésének kezelése esetén hasznos lehet.

Ha életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt szükség van az antikoagulálás reverziójára, rendelkezésre áll egy szer a Xa faktor-inhibitorok aktivitásának visszafordítására (lásd 4.4 pont). Prothrombin komplex koncentrátumok (PCC-k) vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Az apixabán farmakodinámiás hatásainak visszafordulását figyelték meg az infúzió végén, amit a thrombinképződési tesztben beálló változások mutattak, és egy 4 faktorú PCC 30 perces infundálásának kezdetétől számított 4 órán belül álltak vissza a kiindulási értékek egészséges alanyoknál. Mindamellettt nincs klinikai tapasztalat az apixabánnal kezelt betegek vérzésének leállítására adott 4 faktorú PCC készítmények alkalmazására vonatkozóan. Jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabánt szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

Súlyos vérzés esetén, helyi elérhetőségtől függően, ajánlatos egy véralvadási szakértővel történő konzultáció.

Az apixabán egyszeri, 5 mg-os adagjának szájon át történő alkalmazása esetén a haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixabán AUC értékét végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedőknél. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixabán-túladagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek, direkt Xa faktor inhibitorok, ATC kód: B01AF02

Hatásmechanizmus

Az apixabán a Xa faktor aktív centrumának egy erős, orális, reverzibilis, direkt és nagy szelektivitású inhibitora. Az antithromboticus hatás kifejtéséhez nem igényel antithrombin III-at. Az apixabán gátolja a szabad és a véralvadékhoz kötött Xa faktort és a prothrombináz aktivitást. Az apixabán nincs közvetlen hatással a thrombocyt-aggregációra, de közvetetten gátolja a thrombin indukálta thrombocyt-aggregációt. A Xa faktor gátlásával az apixabán megakadályozza a thrombin képződését és a thrombusok kialakulását. Az állatmodelleken apixabánnal végzett preklinikai vizsgálatok a haemostasist fenntartó dózisok mellett kimutatták az artériás és vénás thrombosis megelőzésére alkalmas antithromboticus hatásosságot.

Farmakodinámiás hatások

Az apixabán farmakodinámiás hatásai a hatásmechanizmusával (Xa faktor gátlása) vannak összhangban. A Xa faktor gátlás eredményeképpen az apixabán megnyújtja a véralvadási tesztek eredményeit, így a prothrombin időt (PI), az INR-t és az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTI). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett mérsékeltek és nagy variabilitást mutatnak. Ezek a vizsgálatok nem javasoltak az apixabán farmakodinámiás hatásának értékelésére. A thrombinképződési tesztben az apixabán csökkentette az endogén thrombin potenciált, amely humán plazmában a thrombinképződés mutatója.

Az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A klinikai vizsgálatból származó adatok kizárólag a Rotachrom® Heparin kromogén teszt esetén állnak rendelkezésre. A Xa faktor-ellenes aktivitás szoros és közvetlen lineáris összefüggést mutat az apixabán plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixabán plazma csúcskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixabán plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti összefüggés az apixabán széles dózistartományában megközelítőleg lineáris.

Az alábbi 3. táblázat a dinamikus egyensúlyi állapotban várható apixabán koncentrációt és Xa faktor-ellenes aktivitást mutatja az egyes indikációkban. Azoknál a betegeknél, akik az apixabánt elektív csípő- vagy térdprotézis műtét utáni VTE megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint

1,6-szoros fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik az apixabánt a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 1,7-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a betegeknél, akik az apixabánt az MVT és a PE kezelésére, illetve az MVT és a PE kiújulásának a megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 2,2-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között.

3. táblázat: Dinamikus egyensúlyi állapotban várható apixabán koncentráció és Xa faktor-ellenes aktivitás

	apixabán C _{max} (ng/ml)	apixabán C _{min} (ng/ml)	apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás maximális (NE/ml)	apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás minimális (NE/ml)
medián [5; 95 percentilis]				
<i>VTE prevenciója: elektív csípő- vagy térdprotézis műtét</i>				
2,5 mg naponta kétszer	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése: NVPF</i>				
2,5 mg naponta kétszer*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg naponta kétszer	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Az MVT kezelése, a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)</i>				
2,5 mg naponta kétszer	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg naponta kétszer	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg naponta kétszer	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Az ARISTOTLE vizsgálatban részt vett, 2 vagy 3 dóziscsökkentési kritériumnak megfelelt és ez alapján dózismódosításban részesült betegek.

Bár az apixabán-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixabán-expozíció ismerete segítségül szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túlادagoláskor és sürgős műtét esetén.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vénás thromboembolia megelőzése (VTEp): elektív csípő- vagy térdprotézis műtét

Az apixabán klinikai programot úgy tervezték meg, hogy a csípő-, illetve térdprotézis műtéten áteső betegek széles körében kimutassa az apixabánnak a vénás thromboembolia megelőzése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát. Két pivotális, kettős-vak, több országra kiterjedő klinikai vizsgálatba összesen 8464 beteget randomizáltak, hogy összehasonlítsák a naponta kétszer, szájon át adott 2,5 mg apixabánt (4236 beteg) és a naponta egyszer adott 40 mg enoxaparint (4228 beteg). A vizsgálatban részt vevők között 1262 beteg (közülük 618 az apixabán-csoportban) volt 75 évnél idősebb, 1004 beteg (közülük 499 az apixabán-csoportban) alacsony testtömegű (≤ 60 kg), 1495 beteg (közülük 743 az apixabán-csoportban) BMI-értéke volt ≥ 33 kg/m², és 415 betegnek (közülük 203 az apixabán-csoportban) volt közepesen súlyos vesekárosodása.

Az ADVANCE-3 vizsgálatban 5407, elektív csípőprotézis műtéten, míg az ADVANCE-2 vizsgálatban 3057, elektív térdprotézis műtéten áteső beteg vett részt. A betegek vagy naponta kétszer szájon át 2,5 mg apixabánt vagy naponta egyszer 40 mg subcután adott enoxaparint kaptak. Az első adag apixabánt 12-24 órával a műtét után adták be, míg az enoxaparin-kezelést 9-15 órával a műtétet megelőzően kezdték meg. Mind az apixabán-, mind az enoxaparin-kezelés 32-38 napig tartott az ADVANCE-3 vizsgálatban, és 10-14 napig az ADVANCE-2 vizsgálatban.

Az anamnézis alapján az ADVANCE-3 és az ADVANCE-2 vizsgálatokban részt vevő 8464 beteg 46%-ának volt magas vérnyomása, 10%-ának hyperlipidaemiája, 9%-ának diabeteese és 8%-ának volt koszorúér-betegsége.

Az apixabán statisztikailag jelentősebb redukciós hatást ért el az enoxaparinnal összehasonlítva az elsődleges kompozit végponton, (összes VTE/összhalálozás) és a súlyos VTE kompozit végponton (proximális lokalizációjú mélyvénás thrombosis, nem halálos pulmonalis embolia és VTE-val összefüggő halálozás), mind az elektív csípő-, mind a térdprotézis műtéten átesett betegek esetében (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Pivotalis fázis III klinikai vizsgálatokból származó hatásossági eredmények

Vizsgálat	ADVANCE-3 (csípő)			ADVANCE-2 (térd)		
	Apixabán 2,5 mg per os naponta kétszer 35 ± 3 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 35 ± 3 nap	p-érték	Apixabán 2,5 mg per os naponta kétszer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 12 ± 2 nap	p-érték
összes VTE /összhalálozás						
Események / betegek száma	27/1949	74/1917	< 0,000 1	147/976	243/997	<0,000 1
Esemény-ráta	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Relatív kockázat 95%-os CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Súlyos VTE						
Események / betegek száma	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Esemény-ráta	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Relatív kockázat 95%-os CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

A biztonságossági végpont [a súlyos és a CRNM vérzés, illetve az összes vérzés] hasonló arányt mutatott a 2,5 mg apixabánnal, illetve a 40 mg enoxaparinnal kezelt betegek adatainak összehasonlítása során (lásd 5. táblázat). Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

5. táblázat: Pivotalis fázis III vizsgálatok vérzésekre vonatkozó eredményei *

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixabán 2,5 mg per os naponta kétszer 35 ± 3 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 35 ± 3 nap	Apixabán 2,5 mg per os naponta kétszer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 12 ± 2 nap
Kezeltek száma	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Kezelési időszak ¹				
Súlyos	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Halálos	0	0	0	0
Súlyos + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Összes	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Műtét utáni kezelési időszak ²				
Súlyos	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Halálos	0	0	0	0
Súlyos + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Összes	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

¹ Az első dózis enoxaparin (műtét előtt) beadását követő események

² Az első dózis apixabán (műtét után) beadását követő események

A vérzés, az anaemia és a transzamináz-eltérések (pl. ALAT-szint) összesített előfordulási gyakorisága számszerűen alacsonyabb volt az apixabánnal kezelt betegekénél, mint a fázis II és fázis III vizsgálatokban enoxaparinnal kezelt, elektív csípő- és térdprotézis műtéten átesett betegekénél.

A térdprotézis műtét vizsgálatban a tervezett kezelési időszak alatt az apixabán-karon 4 pulmonalis emboliát diagnosztizáltak, míg az enoxaparin-karon egyetlen esetet sem észleltek. A pulmonalis emboliának erre a magasabb számára nem adható magyarázat.

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő betegekénél

Összesen 23 799 beteget randomizáltak a klinikai programba (ARISTOTLE: apixabán versus warfarin, AVERROES: apixabán versus ASA), közülük 11 927 beteget randomizáltak apixabánra. A programot úgy tervezték, hogy igazolja az apixabán hatásosságát és biztonságosságát a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése esetén a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő olyan betegekénél, akiknek egy vagy több további kockázati tényezőjük is van, mint például:

- korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA),
- életkor ≥ 75 év,
- hypertonia,
- diabetes mellitus,
- tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA stádium \geq II).

ARISTOTLE-vizsgálat

Az ARISTOTLE-vizsgálatban összesen 18 201 beteget randomizáltak naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegekénél naponta kétszer 2,5 mg [4,7%], lásd 4.2 pont) apixabánnal vagy warfarinnal (cél INR-tartomány 2,0-3,0) végzett kettős-vak kezelésre, és a betegek a vizsgált hatóanyagot átlagosan 20 hónapig kapták. Az átlagéletkor 69,1 év, az átlagos CHADS₂ pontszám 2,1 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

A vizsgálatban az apixabán a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke megelőzés (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Hatásossági végpontok pitvarfibrilláló betegekénél az ARISTOTLE-vizsgálatban

	Apixabán N = 9120 n (%/év)	Warfarin N = 9081 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Stroke vagy szisztémás embolizáció	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Stroke				
Ischaemiás vagy nem meghatározott	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Haemorrhagiás	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Szisztémás embolizáció	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

A warfarinra randomizált betegekénél a terápiás tartományban (INR 2-3) eltöltött időtartam (time in therapeutic range – TTR) 66% volt.

Az apixabán a warfarinhoz képest a középső TTR különböző szintjein a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenését mutatta. A középsővel összhangban a TTR legmagasabb kvartilisában az apixabán vs. warfarin relatív hazardja 0,73 volt (95%-os CI 0,38, 1,40).

A vizsgálatban előforduló általános 1-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében a nagyfokú vérzés és ösztromortalitás legfontosabb másodlagos végpontokat egy előre meghatározott hierarchikus vizsgálati stratégia szerint tesztelték. A nagyfokú vérzés és ösztromortalitás, mint legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében egyaránt statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeket értek el (lásd 7. táblázat). Az INR monitorozásának javításával az apixabán warfarinhoz viszonyított, az ösztromortalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

7. táblázat: Másodlagos végpontok pitvarfibrilláló betegeknél az ARISTOTLE-vizsgálatban

	Apixabán N = 9,088 n (%/év)	Warfarin N = 9,052 n (%/év)	Relatív házárd (95%-os CI)	p-érték
Vérzézéses végpontok				
Nagyfokú*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Végzetes kimenetelű	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranialis	52 (0,33)	122 (0,80)		
Nagyfokú + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Összes	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Egyéb végpontok				
Összmortalitás	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Myocardialis infarctus	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* A nagyfokú vérzést az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) kritériumai szerint definiálták.

Az ARISTOTLE-vizsgálatban a kezelés mellékhatások miatt történő abbahagyásának összesített aránya 1,8% volt az apixabán és 2,6% volt a warfarin esetén.

Az előre meghatározott al csoportok, köztük a CHADS₂-pontszám, az életkor, a testtömeg, a nem, a vesefunkciós státusz, a korábbi stroke vagy TIA és a diabetes esetén a hatásossági eredmények összhangban voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció esetén kapott elsődleges hatásossági eredményekkel.

Az ISTH definíciója szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzések (beleértve a tápcsatorna felső, a tápcsatorna alsó részéről kiinduló, valamint a rectalis vérzést is) előfordulási gyakorisága 0,76%/év volt az apixabán és 0,86%/év volt a warfarin mellett.

Az előre meghatározott al csoportok, köztük a CHADS₂-pontszám, az életkor, a testtömeg, a nem, a vesefunkciós státusz, a korábbi stroke vagy TIA és a diabetes esetén a nagyfokú vérzések összhangban voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció esetén kapott eredményekkel.

AVERROES-vizsgálat

Az AVERROES-vizsgálatban összesen 5598 olyan beteget, akiket a vizsgálatot végzők nem tartottak alkalmasnak a K-vitamin antagonistá-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixabán- vagy acetilszalicilsav-kezelésre randomizáltak. Az acetilszalicilsavat a vizsgálatot végző megítélése szerint naponta egyszeri 81 mg-os (64%), 162 mg-os (26,9%), 243 mg-os (2,1%) vagy 324 mg-os (6,6%) adagban adták. A betegek átlagosan 14 hónapig kapták a vizsgált hatóanyagot. Az átlagéletkor 69,9 év, az átlagos CHADS₂ pontszám 2,0 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

Az AVERROES-vizsgálatban a K-vitamin antagonistá-kezelésre való alkalmatlanság gyakori okai közé tartozott az INR-értékek kívánt intervallumban való tartásának képtelensége vagy annak valószínűtlensége (42,6%), az, hogy a beteg visszautasította a K-vitamin antagonistával végzett kezelést (37,4%), a CHADS₂-pontszám = 1 és az orvos nem javasolta a K-vitamin antagonistá-kezelést (21,3%), nem lehetett megbízni abban, hogy a beteg betartja a K-vitamin antagonistá mellé kapott gyógyszerekre vonatkozó utasításokat (15,0%), valamint az, hogy a dózis sürgős megváltoztatása esetén nehéz vagy várhatóan nehéz elérni a beteget (11,7%).

A független Adatfigyelő bizottság ajánlása alapján az AVERROES-vizsgálatot idő előtt leállították, mert egy elfogadható biztonságossági profil mellett egyértelmű bizonyíték volt a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenésére.

Az AVERROES-vizsgálatban a kezelés mellékhatások miatt történő abbahagyásának összesített aránya 1,5% volt az apixabán és 1,3% volt az acetilszalicilsav esetén.

A vizsgálatban az apixabán az acetilszalicilsavhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke (haemorrhagiás, ischaemiás vagy nem meghatározott) vagy szisztémás embolizáció prevenció elsődleges végpontban (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Legfontosabb hatásossági végpontok pitvarfibrilláló betegeknél az AVERROES-vizsgálatban

	Apixabán N = 2,807 n (%/év)	Acetilszalicilsav N = 2,791 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Stroke vagy szisztémás embolizáció*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Stroke				
Ischaemiás vagy nem meghatározott	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Haemorrhagiás	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Szisztémás embolizáció	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Stroke, szisztémás embolizáció, MI vagy vascularis eredetű halál**†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Myocardialis infarctus	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vascularis eredetű halál	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Összmortalitás†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* A vizsgálatban előforduló általános I-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében egy szekvenciális vizsgálati stratégia szerint értékelték.

† Másodlagos végpont.

A nagyfokú vérzés előfordulási gyakoriságában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az apixabán és az acetilszalicilsav között (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: Vérzéses események pitvarfibrilláló betegeknél az AVERROES-vizsgálatban

	Apixabán N = 2,798 n (%/év)	Acetilszalicilsav N = 2,780 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Nagyfokú*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Végzetes kimenetelű, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracranialis, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Nagyfokú + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Összes	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*A nagyfokú vérzést az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) kritériumai szerint definiálták.

† Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés

NVAF betegek ACS-sel és/vagy PCI beavatkozással

Az AUGUSTUS egy nyílt, randomizált, kontrollós, 2×2 faktoriális elrendezésű vizsgálat volt, amelybe 4614 NVAF beteget vontak be, akik ACS-ben szenvedtek (43%) és/vagy akiknél PCI-t végeztek (56%). Minden beteg háttérkezelésként P2Y12-gátló kezelésben (klopidogrel: 90,3%) részesült a helyi szokásos ellátásnak megfelelően.

A betegeket az ACS és/vagy PCI után legfeljebb 14 nappal randomizálták napi kétszer 5 mg apixabánra (vagy naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha kettő vagy több dóziscsökkentési feltétel is teljesült; 4,2% kapott alacsonyabb dózist) vagy K-vitamin-antagonistára, valamint acetilszalicilsavra (napi egyszer 81 mg) vagy placebóra. Az átlagéletkor 69,9 év volt, a randomizált betegek 94%-ánál a CHA₂DS₂-VASc pontszám > 2 volt és 47%-ánál a HAS-BLED pontszám > 3 volt. A K-vitamin-

antagonistára randomizált betegek esetében a terápiás tartományban (INR 2–3) eltöltött időtartam 56% volt, a TTR alatti idő 32% és a TTR feletti idő 12% volt.

Az AUGUSTUS vizsgálat elsődleges célja a biztonságosság felmérése volt, és az elsődleges végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés volt. Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában az elsődleges biztonságossági végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés a 6. hónapra 241 (10,5%) betegnél következett be az apixabán-karon, illetve 332 (14,7%) betegnél a K-vitamin-antagonista karon (relatív hazard 0,69, 95%-os CI: 0,58, 0,82; 2 oldalas $p < 0,0001$ a non-inferioritás és $p < 0,0001$ a szuperioritás tekintetében). A K-vitamin-antagonista esetén a TTR szerinti alcsoportok azt mutatták, hogy a legmagasabb vérzési arány a TTR legalacsonyabb kvartilisére volt jellemző. A vérzés aránya hasonló volt apixabán és a TTR legmagasabb kvartilise esetében.

Az acetilszalicilsav és a placebo összehasonlításában a 6. hónapban az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés elsődleges biztonságossági végpontja 367 (16,1%) betegnél következett be az acetilszalicilsav-karon és 204 (9,0%) betegnél a placebokaron (relatív hazard 1,88, 95%-os CI: 1,58–2,23; 2 oldalas $p < 0,0001$).

Számszerűen, az apixabánnal kezelt betegek közül 157-nél (13,7%) fordult elő súlyos vagy CRNM vérzés az acetilszalicilsav-karon és 84 (7,4%) betegnél a placebokaron. A K-vitamin-antagonistával kezelt betegek közül 208-nál (18,5%) fordult elő súlyos vagy CRNM vérzés az acetilszalicilsav-karon és 122 (10,8%) betegnél a placebo-karon.

Az egyéb kezelési hatásokat a vizsgálat másodlagos célkitűzésekként értékelték, összetett végpontokkal.

Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 541-nél (23,5%), míg a K-vitamin-antagonistával kezelt betegek közül 632-nél (27,4%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 170-nél (7,4%), míg a K-vitamin-antagonistával kezelt betegek közül 182-nél (7,9%) fordult elő.

Az acetilszalicilsav és a placebo összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 604-nél (26,2%), míg a placebóval kezelt betegek közül 569-nél (24,7%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 163-nál (7,1%), míg az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 189-nél (8,2%) fordult elő.

Kardioverzióban részesülő betegek

Az EMANATE egy nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 1500 beteget vontak be, akik nem kaptak korábban orális antikoagulánst vagy kevesebb mint 48 órája kaptak előkezelést, és akiket NVAF miatt kardioverzióra jegyeztek elő. A betegeket 1 : 1 arányban randomizálták apixabánra vagy a heparinra és/vagy K-vitamin-antagonistára a cardiovascularis események megelőzése érdekében. Elektromos és/vagy gyógyszeres kardioverziót végeztek legalább 5 adag, naponta kétszeri 5 mg-os apixabán után (vagy naponta kétszeri 2,5 mg-os apixabán után a kiválasztott betegeknél [lásd 4.2 pont]), illetve legalább 2 órával egy 10 mg-os feltöltő dózist követően (vagy 5 mg-os feltöltő dózis után a kiválasztott betegeknél [lásd 4.2 pont]), amennyiben hamarabb szükség volt a kardioverzió elvégzésére. Az apixabán csoportban 342 beteg kapott feltöltő dózist (331 beteg kapott 10 mg-os adagot és 11 beteg kapott 5 mg-os adagot).

Nem fordult elő stroke (0%) az apixabán-csoportban ($n = 753$), és 6 (0,80%) stroke fordult elő a heparin és/vagy K-vitamin-antagonista csoportban ($n = 747$; relatív kockázat 0,00, 95%-os CI: 0,00, 0,64). Valamely okból elhalálozás az apixabán csoportban 2 betegnél (0,27%) fordult elő, a heparin és/vagy K-vitamin-antagonista csoportban pedig 1 betegnél (0,13%). Nem jelentettek szisztémás embóliás eseményt.

Az apixabán csoportban 3 betegnél (0,41%) fordult elő súlyos vérzés, és 11 betegnél (1,50%) klinikailag jelentős, nem súlyos vérzési esemény, a heparin és/vagy K-vitamin-antagonista csoportban pedig ezek sorrendben 6 betegnél (0,83%), illetve 13 betegnél (1,80%) fordultak elő.

Ez a feltáró vizsgálat összemérhető hatásosságot és biztonságosságot mutatott az apixabán és a heparin és/vagy K-vitamin-antagonista csoportban a kardioverzió esetén.

Az MVT kezelése, a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)

A klinikai programot (AMPLIFY: apixabán versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixabán versus placebo) úgy tervezték, hogy igazolja az MVT és/vagy PE kezelésére adott apixabán hatásosságát és biztonságosságát (AMPLIFY), illetve az MVT és/vagy PE 6-12 hónapig tartó antikoaguláns kezelése után, az MVT és/vagy a PE kiújulásának megelőzésére adott, kiterjesztett kezelés hatásosságát és biztonságosságát (AMPLIFY-EXT). Mindkét vizsgálat randomizált, párhuzamos csoportú, kettős vak, nemzetközi vizsgálat volt, amit tünetekkel járó, proximális típusú mélyvénás thrombosisos vagy tünetekkel járó pulmonalis emboliás betegek bevonásával végeztek. Az összes fontosabb biztonságossági és hatásossági végpontot egy független bíráló bizottság, a kapott kezelést nem ismerve ítélte meg.

AMPLIFY vizsgálat

Az AMPLIFY-vizsgálatba összesen 5395 beteget randomizáltak 7 napig tartó, naponta kétszer 10 mg per os apixabán kezelésre, amit 6 hónapig naponta kétszer 5 mg per os apixabán követett, vagy pedig legalább 5 napig tartó (amíg az INR \geq 2), naponta kétszer 1 mg/kg subcutan enoxaparinnal és 6 hónapig tartó per os warfarinnal (elérendő INR-tartomány 2,0-3,0) végzett kezelésre.

Az átlagéletkor 56,9 év volt, és a randomizált betegek 89,8%-ának volt ok nélküli VTE eseménye.

A warfarinra randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR 2,0-3,0) eltöltött időtartam (time in therapeutic range – TTR) átlagos aránya 60,9% volt. Az apixabánnal a vizsgálati centrumra jellemző, különböző TTR-szintektől függetlenül csökkent a szimptomatikus VTE események kiújulása és a VTE-vel összefüggő halálozás. A centrumnak megfelelő legfelső TTR kvartilisben az apixabánnal 0,79 (95%-os CI: 0,39; 1,61) volt a relatív kockázat az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest.

A vizsgálatban kimutatták, hogy az apixabán non-inferior volt az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest a kombinált elsődleges végpontban, melynek összetevői: az igazolt, recidív szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) és a VTE-vel összefüggő halálozás (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat hatásossági eredményei

	Apixabán N = 2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2635 n (%)	Relatív kockázat (95%-os CI)
VTE vagy VTE-vel összefüggő halálozás	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
MVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-vel összefüggő halálozás	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE vagy ösztromortalitás	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE vagy CV eredetű halálozás	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-vel összefüggő halálozás vagy nagyfokú vérzés	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Non-inferior az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest (p-érték < 0,0001)

Az apixabánnak a VTE kezdeti kezelésében mutatott hatásossága egybehangzó volt a PE [relatív kockázat 0,9; 95%-os CI (0,5; 1,6)] vagy MVT [relatív kockázat 0,8; 95%-os CI (0,5; 1,3)] miatt kezelt betegeknél. Az egyes alcsoportokban mutatott hatásossága – így az életkor, a nem, a

testtömegindex (BMI), a vesefunkció, a kezelt PE-index nagysága, a mélyvénás thrombosiszt okozó thrombus lokalizációja vagy a korábbi parenterális heparinkezelés szerint – általában konzekvens volt.

Az elsődleges biztonságossági végpont a nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban az apixabán statisztikailag jobbnak bizonyult az elsődleges biztonságossági végpontban, mint az enoxaparin/warfarin [relatív kockázat 0,31; 95%-os konfidencia intervallum (0,17; 0,55), p-érték <0,0001] (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat vérzési eredményei

	Apixabán N = 2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin N = 2689 n (%)	Relatív kockázat (95%-os CI)
Nagyfokú	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Nagyfokú + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Kisfokú	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Összes	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

A bármilyen anatómiai lokalizációjú, igazolt nagyfokú vérzés és a klinikailag jelentős, de nem nagyfokú (CRNM) vérzés általában alacsonyabb volt az apixabán-csoportban, mint az enoxaparin/warfarin-csoportban. Igazolt, ISTH szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzés az apixabánnal kezelt betegek közül 6-nál (0,2%), az enoxaparinnal/warfarinnal kezelt betegek közül 17-nél (0,6%) fordult elő.

AMPLIFY-EXT vizsgálat

Az AMPLIFY-EXT vizsgálatba összesen 2482 beteget randomizáltak 12 hónapig tartó, naponta kétszer 2,5 mg per os apixabán kezelésre, naponta kétszer 5 mg per os apixabán kezelésre vagy placebóra, a 6-12 hónapig tartó, kezdeti antikoaguláns kezelés befejezése után. Közülük 836 beteg (33,7%) vett részt az AMPLIFY vizsgálatban az AMPLIFY-EXT vizsgálatba történő beválogatás előtt.

Az átlagéletkor 56,7 év volt, és a randomizált betegek 91,7%-ának volt ok nélküli VTE eseménye.

A vizsgálatban az apixabán mindkét dózisa statisztikailag jobb volt a placebónál az elsődleges végpontban, melynek összetevői: az ismételt szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) vagy az összmortalitás (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: Az AMPLIFY EXT-vizsgálat hatásossági eredményei

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Ismételt VTE vagy összmortalitás	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
MVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Összmortalitás	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Ismételt VTE vagy VTE-vel összefüggő halálozás	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Ismételt VTE vagy CV eredetű halálozás	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nem halálos MVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nem halálos PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-vel összefüggő halálozás	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-érték < 0,0001

* Azoknál a betegeknél, akiknél az összetett végponthoz számított események közül több is előfordult, csak az első eseményt jelentették (ha például egy betegnél MVT, majd egy PE is előfordult, akkor csak az MVT-t jelentették).

[†] Az egyes betegeknél több esemény is bekövetkezhetett, ezért mindkét kategóriába be lehetett sorolni őket.

Az apixabán megtartotta a kiújuló VTE prevenciójában mutatott hatásosságát az egyes alcsoportokban – így az életkor, a nem, a testtömegindex (BMI) vagy a vesefunkció szerinti alcsoportokban.

Az elsődleges biztonságossági végpont a kezelési időszak alatti nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban a nagyfokú vérzés előfordulási gyakorisága egyik apixabán dózis esetén sem különbözött statisztikailag a placebo esetén észleltől. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nagyfokú + klinikailag jelentős, de nem nagyfokú (CRNM), továbbá a kisméretű és az összes vérzés előfordulási gyakorisága között a naponta kétszer 2,5 mg apixabán és a placebo terápiás csoportok között (lásd 13. táblázat).

13. táblázat: Az AMPLIFY-EXT vizsgálat vérzési eredményei

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

Igazolt, ISTH szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzés a naponta kétszer 5 mg apixabánnal kezelt betegek közül 1-nél (0,1%), a naponta kétszer 2,5 mg apixabánnal kezelt betegek közül egynél sem, a placebóval kezelt betegek közül pedig 1-nél (0,1%) fordult elő.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az Eliquis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás és artériás embolia és thrombosis indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apixabán abszolút biohasznosulása 10 mg-os dóziséig körülbelül 50%. Az apixabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 3–4 órával a tablettá bevétele után éri el. Az étellel együtt történő bevétel 10 mg-os dózis mellett nem befolyásolja az apixabán AUC- vagy C_{max} -értékeket. Az apixabán étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az apixabán naponta 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixabán az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixabán-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyéni belüli variabilitás kb. 21%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

10 mg apixabán 2 db porrá tört, 30 ml vízben szuszpendált 5 mg-os tablettá formájában, szájon át történő bevétele után az expozíció összemérhető volt 2 db 5 mg-os tablettá szájon át, egészben történő bevétele után mért expozícióval. 10 mg apixabán 2 db porrá tört, 30 g almapüréhez kevert 5 mg-os tablettá formájában, szájon át történő beadása után a C_{max} 21%-kal, az AUC pedig 16%-kal alacsonyabb volt, mint amit 2 db egészben bevett 5 mg-os tablettá után mértek. Az expozíció csökkenése nem minősül klinikailag jelentősnek.

Egy porrá tört, 60 ml 5%-os glükózoldatban szuszpendált 5 mg-os apixabán tablettá nasogastricus szondán át történő beadása után az expozíció hasonló volt olyan, más klinikai vizsgálatokban mért expozícióhoz, ahol egészséges alanyok egy 5 mg-os apixabán tablettát kaptak szájon át.

Az apixabán előre jelezhető, dózisarányos farmakokinetikai profilja miatt az elvégzett klinikai vizsgálatokból származó biohasznosulási eredmények alacsonyabb apixabán dózisokra is érvényesek.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődése emberben hozzávetőlegesen 87%. Megoszlási térfogata (V_{ss}) hozzávetőlegesen 21 liter.

Biotranszformáció és elimináció

Az apixabán több útvonalon keresztül eliminálódik. Emberekben a bejuttatott apixabán dózis mintegy 25%-a volt visszanyerhető metabolitok formájában, melynek nagyobbik hányada a székletből volt visszanyerhető. Az apixabán renális kiválasztódása a teljes clearance körülbelül 27%-át teszi ki. Klinikai vizsgálatok során biliáris, illetve nem klinikai vizsgálatok során közvetlen intestinális kiválasztódást is megfigyeltek.

Az apixabán teljes clearance-e 3,3 l/óra, felezési ideje körülbelül 12 óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixabán főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixabán a legfontosabb,

hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixabán szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Idősek

Idős betegeknél (65 év felett) magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, mint a fiatal betegeknél, az átlagos AUC-értékek körülbelül 32%-kal voltak magasabbak és nem volt különbség a C_{max} -ban.

Vesekárosodás

A vesekárosodás nem volt hatással az apixabán csúskoncentrációjára. A vesefunkció kreatinin-clearance-szel mért csökkenésével összefüggő, megnövekedett apixabán-expozíciót figyeltek meg. A normál kreatinin-clearance-ű betegekhez képest az apixabán plazmakoncentrációjának (AUC) növekedése enyhe vesekárosodás (kreatinin-clearance 51-80 ml/perc) esetén 16%-os, közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) esetén 29%-os, súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) esetén pedig 44%-os volt. A vesekárosodás nincs bizonyított hatással az apixabán plazma-koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közti összefüggésre.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél az apixabán AUC értéke a normál veseműködésű egyénekhez képest 36%-kal nőtt, amikor közvetlenül haemodialysis után egyszeri 5 mg apixabán adagot alkalmaztak. Az apixabán egyszeri, 5 mg-os adagjának alkalmazása után két órával megkezdett haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixabán AUC értékét ezeknél a végstádiumú vesebetegeknél, ami az apixabán esetében 18 ml/perc dialysis-clearance-nek felel meg. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixabán-túladagolás kezelésére.

Májkárosodás

Egy vizsgálat során, ami 8, enyhe májkárosodásban szenvedő beteget (Child Pugh A stádium, 5-ös pontszám [n = 6] és 6-os pontszám [n = 2]) és 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteget (Child Pugh B stádium, 7-es pontszám [n = 6] és 8-as pontszám [n = 2]) 16, egészséges kontrollszeméllyel hasonlított össze, az egyszeri dózisu 5 mg apixabán farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

Nemek közötti különbségek

A nőknél az apixabán expozíciója 18%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Etnikai hovatartozás és rassz

A fázis I vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixabán farmakokinetikájában a fehér/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afrikai és amerikai alanyok között. Egy apixabánt kapó betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei általánosságban azonosak voltak a fázis I vizsgálat eredményeivel.

Testtömeg

A 65-85 kg testtömegű betegeknél tapasztalt apixabán-expozícióhoz képest, a 120 kg-nál nagyobb testtömeg körülbelül 30%-kal alacsonyabb, míg az 50 kg-nál kisebb testtömeg körülbelül 30%-kal magasabb expozíciót eredményezett.

A farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixabán plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás, INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5-50 mg) beadását követően vizsgálták. Az apixabán plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitása közötti kapcsolat legjobban egy lineáris modellel írható le. A betegeknél

észlelt FK/FD összefüggés az egészséges alanyoknál tapasztalttal azonos volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és embrio-foetalis fejlődésre kifejtett és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó preklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixabán véralvadásgátlási paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységgel magyarázható, ezt az eredményt az emberekre történő extrapolálásakor óvatosan kell interpretálni.

Patkánytejben – feltehetően a tejbe történő aktív transzportnak köszönhetően – magas tej/maternalis plazma arányt találtak (C_{max} -érték kb. 8, AUC-érték kb. 30).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

laktóz
mikrokristályos cellulóz (E460)
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat:

laktóz-monohidrát
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu-PVC/PVdC buboréksomagolás. 10, 20, 60, 168 és 200 filmtabletta kartondobozban.

60 × 1 filmtablettát és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC/PVdC adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg apixabán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

102,9 mg laktóz 5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Rózsaszín, ovális (9,73 mm × 5,16 mm), egyik oldalán „894”, másik oldalán „5” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél, amilyen például a korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA), a 75 év vagy afeletti életkor, a hypertonia, a diabetes mellitus, valamint a tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA stádium \geq II).

A mélyvénás thrombosis (MVT) és a pulmonalis embolia (PE) kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése felnőtteknél (a hemodinamikailag instabil tüdőembóliás betegeket lásd a 4.4 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő betegeknél

Az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át alkalmazva.

Dóziscsökkentés

Az olyan, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknél az alábbi jellemzők közül legalább 2 megtalálható, az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át alkalmazva: életkor \geq 80 év, testtömeg \leq 60 kg vagy a szérum kreatininszint \geq 1,5 mg/dl (133 mikromol/l).

A kezelést hosszú időn keresztül kell folytatni.

Az MVT kezelése, a PE kezelése és az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (együtt: VTEt)

Az apixabán javasolt adagja akut mélyvénás thrombosis kezelésére és pulmonalis embolia kezelésére az első 7 nap naponta kétszer 10 mg szájon át alkalmazva, majd azt követően naponta kétszer 5 mg szájon át alkalmazva. A rendelkezésre álló orvosi irányelvek szerint a rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti kockázati tényezőknél (pl. nemrégiben lezajlott műtét, trauma, immobilizáció) kell alapulnia.

Az ismételt MVT és a PE megelőzése esetén az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át bevéve. Amikor az MVT és a PE kiújulásának megelőzése javallott, akkor a naponta kétszer 2,5 mg-os dózist a 6 hónapig tartó, naponta kétszer 5 mg apixabánnal vagy más antikoagulánsal végzett kezelés befejezése után kell elkezdni, amint azt az alábbi, 1. táblázat mutatja (lásd még 5.1 pont).

1. táblázat: Ajánlott adagolás (VTET)

	Adagolási rend	Maximális napi adag
MVT vagy PE kezelése	naponta 2 × 10 mg az első 7 nap	20 mg
	utána naponta 2 × 5 mg	10 mg
Az ismételt MVT és/vagy PE megelőzése az MVT vagy a PE 6 hónapig tartó kezelésének befejezése után	naponta 2 × 2,5 mg	5 mg

A kezelés teljes időtartamát a kezelés előnyének és a vérzés kockázatának egymással szembeni, gondos mérlegelését követően egyénileg kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Ha egy adag kimarad, akkor a betegnek azonnal be kell vennie az Eliquis-t, majd a napi kétszeri szedést a korábbiaknak megfelelően kell folytatnia.

Átállítás

A kezelésnek parenterális antikoagulánsokról történő átállítása Eliquis-re (és fordítva) megtörténhet a következő előírt adag időpontjában (lásd 4.5 pont). Ezeket a gyógyszereket nem szabad egyidejűleg alkalmazni.

Átállítás K-vitamin antagonistá kezelésről Eliquis-re

Amikor a beteget K-vitamin antagonistá kezelésről Eliquis-re állítják át, akkor abba kell hagyni a warfarin- vagy más K-vitamin antagonistá-kezelést, és az Eliquis-t akkor kell elkezdni, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) < 2.

Átállítás Eliquis-ről K-vitamin antagonistá kezelésre

Amikor a beteget Eliquis-ről K-vitamin antagonistá kezelésre állítják át, akkor a K-vitamin antagonistá-kezelés elkezdése után legalább 2 napig folytatni kell az Eliquis adását. Az Eliquis és a K-vitamin antagonistá-kezelés 2 napos egyidejű alkalmazása után az Eliquis következő, tervezett dózisa előtt meg kell mérni az INR-értéket. Az Eliquis és K-vitamin antagonistá-kezelés egyidejű alkalmazását addig kell folytatni, amíg az INR \geq 2,0.

Idősek

VTET – A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

NVPF – A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

Vesekárosodás

Az enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre az alábbi ajánlások vonatkoznak:

- az MVT kezeléséhez, a PE kezeléséhez és az MVT és a PE kiújulásának megelőzéséhez (VTET) nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).
- a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára az olyan betegeknél, akik nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvednek és a szérumkreatinin-szintjük \geq 1,5 mg/dl (133 mikromol/l), mely \geq 80 éves életkorral vagy \leq 60 kg-os testtömeggel társul, a fentiekben leírtaknak megfelelő

módon az adag csökkentésére van szükség. Az adagcsökkentés egyéb kritériumainak (életkor, testtömeg) hiányában nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2. pont).

A súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) az alábbi ajánlások vonatkoznak (lásd 4.4 és 5.2 pont):

- az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTET) az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;
- a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése esetén a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a betegeknél alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixabán dózist kell kapniuk.

Nincs klinikai tapasztalat az olyan betegekkal, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy dialízis-kezelés alatt állnak, ezért az apixabán ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Eliquis ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A vagy B stádium) óvatosan kell alkalmazni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt, az alanin-aminotranszferáz (ALAT)/aszpartát-aminotranszferáz (ASAT) 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubin szintje $\geq 1,5$ -szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az Eliquis-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Eliquis elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg

VTET – A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

NVPF – A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

Nemek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Katéteres ablációban részesülő betegek (NVAF)

Az apixabán-kezelés folytatható a katéteres ablációban részesülő betegeknél (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Kardioverzióban részesülő betegek

Az apixabán-kezelés megkezdhető vagy folytatható azoknál a NVAF betegeknél, akiknél kardioverzióra lehet szükség.

A korábban antikoagulánsokkal nem kezelt betegeknél – kivéve a bal pitvari thrombussal rendelkező betegeknél – meg kell fontolni egy képalkotó megközelítést (pl. transoesophagealis echokardiográfia [TEE] vagy komputertomográfias [CT] képalkotás) alkalmazását kardioverzió előtt, összhangban a megalapozott egészségügyi irányelvekkel.

Az apixabán-kezeléssel kezdő betegeknél naponta kétszer 5 mg-ot kell adni legalább 2,5 napon keresztül (5 egyszeri adag) a kardioverzió előtt, hogy biztosított legyen a megfelelő mértékű antikoagulálás (lásd 5.1 pont). Az adagolást napi kétszer 2,5 mg apixabánra kell csökkenteni és azt legalább 2,5 napon keresztül (5 egyszeri adag) kell alkalmazni, ha a beteg megfelel a dóziscsökkentés feltételeinek (lásd a fenti Dóziscsökkentés és Vesekárosodás részt).

Ha az előtt van szükség kardioverzióra, hogy a beteg 5 adag apixabánt kaphatott, 10 mg feltöltő dózist kell kapnia, majd naponta kétszer 5 mg-ot. Az adagolást le kell csökkenteni 5 mg feltöltő dózissra, majd naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha a beteg megfelel a dóziscsökkentés feltételeinek (lásd a fenti Dóziscsökkentés és Vesekárosodás részt). A feltöltő dózist legalább 2 órával a kardioverzió előtt kell beadni (lásd 5.1 pont).

A kardioverzióban részesülő összes betegnél a kardioverzió előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg a felírtak szerint bevette az apixabánt. A kezelés megkezdésére és a kezelés hosszára vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a kardioverzió áteső betegek antikoagulációs kezelésének megalapozott irányelveinek javallatait.

NVAF betegek akut coronaria szindrómával (ACS) és/vagy perkután coronaria intervencióval (PCI)

Korlátozottak a rendelkezésre álló tapasztalatok az apixabán NVAF betegek kezelésében ajánlott dózissáról olyan esetben, amikor thrombocyta-aggregáció-gátló szerekkel együttesen alkalmazzák ACS-ben szenvedő betegeknél és/vagy PCI-n átesett betegeknél a haemostasis helyreállása után (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Eliquis-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

Az olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat egészben, az Eliquis tablettákat porrá lehet törni, és szuszpendálni lehet vízben, glükóz 5%-os vizes oldatában, almalében, vagy hozzá lehet keverni almapüréhez, és azonnal be kell adni szájon át (lásd 5.2 pont). Másik megoldásként az Eliquis tablettákat porrá lehet törni és szuszpendálni 60 ml vízben vagy 5%-os glükózoldatban, majd nasogastricus szondán át azonnal be kell adni (lásd 5.2 pont).

A porrá tört Eliquis tabletták vízben, 5%-os glükózoldatban, almalében és almapürében legfeljebb 4 órán keresztül stabilak.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés.
- Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség (lásd 5.2 pont).
- Léziók vagy állapotok, melyek a nagyfokú vérzés jelentős rizikófaktorának tekinthetők. Ide tartozhat az aktuálisan fennálló vagy nemrégiben lezajlott gastrointestinalis fekély, a vérzés magasabb kockázatával járó malignus daganatok fennállása, friss agyi vagy gerincsérülés, nemrégiben lezajlott agy-, gerinc- vagy szemműtét, nemrégiben lezajlott intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagyobb intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.
- Bármilyen más antikoaguláns szerrel, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), kis molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, dabigatrán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezelésről egy másikra állítják át (lásd 4.2 pont), amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

Más antikoagulánsokhoz hasonlóan az apixabánt szedő betegeknél gondosan figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Óvatos alkalmazása ajánlott fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Súlyos vérzés jelentkezésekor az apixabán alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 és 4.9 pont).

Bár az apixabán-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását, azokban a kivételes helyzetekben, amikor az apixabán-expozíció ismerete segíthet információt nyújtani a klinikai döntéshez, mint például a túladagolás és a sürgős műtét, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor assay hasznos lehet (lásd 5.1 pont).

Rendelkezésre áll egy szer az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására.

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végezett egyidejű kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az apixabán és a thrombocyt-aggregáció-gátló szerek egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont).

Elővigyázatosság szükséges, ha a betegeket egyidejűleg szelektív szerotonin-visszavételt gátló szerekkel (SSRI-k) vagy szerotonin-noradrenalin-visszavételt gátló szerekkel (SNRI-k) vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel kezelik, beleértve az acetilszalicilsavat is.

A műtét után más thrombocyt-aggregáció-gátlók apixabánnal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A pitvarfibrillációban és olyan állapotokban szenvedő betegeknél, akiknél ez egy vagy két szerből kombinált thrombocyt-aggregáció-gátló kezelést tesz indokolttá, ennek a kezelésnek az Eliquis-szel történő kombinálása előtt a kezelés potenciális előnyeit gondosan mérlegelni kell a potenciális kockázatokkal szemben.

Egy pitvarfibrillációban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az acetilszalicilsav egyidejű alkalmazása az apixabánt kapó betegeknél az évenkénti 1,8%-ról évenként 3,4%-ra növelte a nagyfokú vérzés kockázatát, a warfarint kapó betegeknél az évenkénti 2,7%-ról évenként 4,6%-ra növelte a vérzés kockázatát. Ebben a klinikai vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott kettős thrombocyt-aggregáció-gátló kezelés alkalmazása korlátozott volt (2,1%) (lásd 5.1 pont).

Egy klinikai vizsgálatba olyan pitvarfibrillációban szenvedő betegeket vontak be, akiknek akut coronaria szindrómájuk volt és/vagy PCI-n estek át, és tervezetten P2Y₁₂-gátló kezelést kaptak acetilszalicilsavval együtt vagy anélkül, valamint orális antikoagulánst (apixabán vagy K-vitamin-antagonista) 6 hónapig. Az acetilszalicilsav együttes alkalmazása évente 16,4%-ról évente 33,1%-ra növelte az ISTH (Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) definíciója szerinti nagyfokú vagy CRNM (klinikailag releváns, nem nagyfokú) vérzés kockázatát az apixabánnal kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont).

Egy nagy kockázatú poszt-akut coronaria szindrómás, pitvarfibrillációban nem szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, ahol a betegeket többszörös cardialis és nem cardialis kísérőbetegségek jellemezték, és acetilszalicilsavat vagy acetilszalicilsav és klopidoogrel kombinációt kaptak, az ISTH definíciója szerinti nagyfokú vérzés kockázatának jelentős emelkedéséről számoltak be az apixabán esetén (5,13% évente) a placebohoz képest (2,04% évente).

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

Az apixabánt kapó betegeknél az akut ischaemiás stroke kezelése esetén nagyon korlátozott a tapasztalat a thrombolyticus szerek alkalmazásával (lásd 4.5 pont).

Billentyű-protézises betegek

Az apixabán biztonságosságát és hatásosságát billentyű-protézises, pitvarfibrilláló, vagy nem pitvarfibrilláló betegeknél nem vizsgálták. Ezért az apixabán alkalmazása ebben az esetben nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az apixabán, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknél (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-kezelés visszatérő thromboticus események magasabb gyakoriságával társulhat a K-vitamin antagonistákhoz képest.

Műtét és invazív beavatkozások

Elektív műtét vagy invazív beavatkozások előtt az apixabán adását legalább 48 órával korábban abba kell hagyni. Ezek közé olyan beavatkozások tartoznak, amelyeknél a klinikailag jelentős vérzés kockázata nem zárható ki, vagy amelyeknél a vérzés kockázata elfogadhatatlan lehet.

Alacsony vérzési kockázattal járó elektív műtét vagy invazív beavatkozások előtt az apixabán adását legalább 24 órával korábban abba kell hagyni. Ezek közé olyan beavatkozások tartoznak, amelyeknél bármilyen előforduló vérzés várhatóan minimális, nem kritikus és könnyen kontrollálható.

Ha a műtét vagy az invazív beavatkozások nem halaszthatók, megfelelő elővigyázatosság szükséges, és a vérzés fokozott kockázatát tekintetbe kell venni. A vérzés kockázatát mérlegelni kell a beavatkozás sürgősségével szemben.

Az invazív beavatkozás vagy sebészi beavatkozás után az apixabánt amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni, feltételezve, hogy azt a klinikai szituáció lehetővé teszi, és az adekvát haemostasis elérésre került (kardioverzióra vonatkozóan lásd a 4.2 pontot).

Pitvarfibrilláció miatt katéteres ablációban részesülő betegeknél nincs szükség az apixabán-kezelés megszakítására (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

A kezelés átmeneti felfüggesztése

Az antikoagulánsok, köztük az apixabán adásának felfüggesztése aktív vérzés, elektív műtét vagy invazív beavatkozások végzésekor fokozott thrombosis-kockázat esetén. A terápiás tévedéseket kerülni kell, és ha az apixabánnal végzett antikoagulálást bármilyen okból átmenetileg fel kell függeszteni, a kezelést amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni.

Hemodinamikailag instabil tüdőembóliás, továbbá thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

A hemodinamikailag instabil tüdőembóliás betegeknél, vagy a várhatóan thrombolysissel vagy pulmonalis embolectomiával kezelendő betegeknél az apixabán nem javasolt a nem frakcionált heparin alternatívájaként, mivel az apixabán biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív tumoros betegek

Aktív tumoros betegek esetében magas lehet mind a vénás thromboembólia, mind a vérzéses események kockázata. Ha az MVT vagy a PE kezelésére apixabán alkalmazását tervezik tumoros betegeknél, az előnyöket és kockázatokat körültekintően kell mérlegelni (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A korlátozott mennyiségű klinikai adat azt mutatja, hogy az apixabán plazmakoncentrációja a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) emelkedett, ami megnövekedett vérzési kockázathoz vezethet. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabánt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése esetén a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), és azoknak a betegeknél, akiknek a szérum kreatininszintje $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, kisebb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixabán dózist kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Nincs klinikai tapasztalat az olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy dialízis-kezelés alatt állnak, ezért az apixabán ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Idősek

Az életkor előrehaladásával a vérzési kockázat fokozódhat (lásd 5.2 pont).

Ezen kívül a potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az apixabán és acetilszalicilsav kombinációt óvatosan kell alkalmazni.

Testtömeg

A kis testtömeg (< 60 kg) növelheti a vérzési kockázatot (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az apixabán ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A vagy B stádium) óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (ALAT/ASAT 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje $\geq 1,5$ -szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az apixabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Kölcsönhatás a citokróm P450 3A4-et (CYP3A4) és a P-glikoproteint (P-gp) egyaránt gátló inhibitorokkal

Az apixabán alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir). Ezek a gyógyszerek az apixabán expozícióját kétszeresére növelhetik (lásd 4.5 pont) vagy egyéb, olyan tényezők jelenlétében, amelyek az apixabán-expozíciót növelik (pl. súlyos vesekárosodás) ennél is nagyobbra.

Kölcsönhatás a CYP3A4-ra és a P-gp-re egyaránt ható induktorokkal

Az apixabán egyidejű alkalmazása a CYP3A4 és P-gp erős induktoraival [pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] az

apixabán-expozíció közel 50%-os csökkenéséhez vezethet. Egy pitvarfibrilláló betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az önmagában adott apixabánhoz képest csökkent hatásosságot és a vérzés magasabb kockázatát figyelték meg, ha az apixabánt a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival együtt adták.

Azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, az alábbi ajánlásokat kell betartani (lásd 4.5 pont):

- vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;
- az MVT kezelésére és a pulmonalis embolia kezelésére az apixabán nem alkalmazható, mivel a hatásosság romolhat.

Laboratóriumi paraméterek

A véralvadási vizsgálatokat – pl. prothrombinidő (PI), INR és aktivált parciális thromboplastinidő (aPTI) – az apixabán a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja. A várható terápiás adagolás mellett végzett véralvadási vizsgálatok során tapasztalt változások csekélyek, és nagyfokú variabilitást mutatnak (lásd 5.1 pont).

Segédanyagokra vonatkozó információ

Az Eliquis laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy a glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok

Az apixabán együttes adása naponta egyszer 400 mg ketokonazzal, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős inhibitora, az apixabán átlagos AUC-értékének kétszeres és az apixabán átlagos C_{max} -értékének 1,6-szeres növekedéséhez vezetett.

Az apixabán alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir) (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyeket nem tekintenek a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős inhibitorainak (pl. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproxén, kinidin, verapamil), várhatóan kisebb mértékben emelik az apixabán plazmakoncentrációját. Nincs szükség az apixabán dózismódosítására a CYP3A4 és a P-gp nem erős inhibitoraival végzett egyidejű kezelés esetén. Így például a diltiazem (naponta egyszer 360 mg), mely a CYP3A4-nek közepesen erős és a P-gp-nek gyenge inhibitora, az apixabán átlagos AUC-értékének 1,4-szeres és a C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedését okozta. A naproxén, ami csak a P-gp inhibitora, de a CYP3A4-nek nem, egyszeri 500 mg-os dózisban az apixabán átlagos AUC-értékének 1,5-szeres, a C_{max} -értékének 1,6-szeres növekedését idézte elő. A klaritromicin (naponta kétszer 500 mg), ami a P-gp inhibitora és a CYP3A4 erős inhibitora, az apixabán átlagos AUC-értékének 1,6-szeres, a C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedését idézte elő.

CYP3A4 és P-gp induktorok

Az apixabán egyidejű alkalmazása rifampicinnel, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős induktora, az apixabán átlagos AUC-értékének 54%-os és a C_{max} -értékének 42%-os csökkenését okozta. Az apixabán együttes alkalmazása más erős CYP3A4 és P-gp induktorokkal [pl. fenitoin,

karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] szintén az apixabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen gyógyszerekkel való együttes kezelés esetén az apixabán dózismódosítása nem szükséges, ugyanakkor azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, az apixabánt óvatosan kell alkalmazni a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére. Az apixabán nem javasolt az MVT és a PE kezelésére azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mivel a hatásossága csökkenhet (lásd 4.4 pont).

Antikoagulánsok, trombocita-aggregáció-gátlók, SSRI-k/SNRI-k és nem-szteroid gyulladáscsökkentők

A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végezett egyidejű kezelés ellenjavallt, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezelésről állítják át egy másikra amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.3 pont).

Az enoxaparin (40 mg egyszeri adag) apixabánnal (5 mg egyszeri adag) történő kombinált alkalmazása után az anti-Xa-faktor aktivitásra gyakorolt additív hatást figyeltek meg.

Naponta egyszeri 325 mg acetilszalicilsavval való együttes kezelés során nem voltak nyilvánvaló farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatások.

Az apixabánnal együtt adott klopidozrel (naponta egyszer 75 mg) vagy a 75 mg klopidozrel és a naponta egyszer adott 162 mg acetilszalicilsav vagy a prazugrel (60 mg, majd naponta egyszer 10 mg) kombinációja a fázis I vizsgálatokban nem járt a mintaként szolgáló vérzési idő, a trombocita-aggregáció további gátlásának jelentős növekedésével, ha azokat a trombocita-aggregációt gátló szerek apixabán nélküli alkalmazásával hasonlították össze. A véralvadási vizsgálatok (PT, INR és aPTT) csak az apixabán hatásaival voltak összhangban.

A P-gp-t gátló naproxén (500 mg) alkalmazása az apixabán átlagos AUC- és C_{max} -értékének sorrendben 1,5-szeres, illetve 1,6-szeres növekedéséhez vezetett. A véralvadási vizsgálatok eredményei ennek megfelelő növekedést mutattak az apixabán esetében. Az apixabán és naproxén együttes alkalmazása esetén nem figyeltek meg változást a naproxén arachidonsav indukálta trombocita-aggregációra kifejtett hatásában, és a vérzési idő klinikailag releváns meghosszabbodása sem volt kimutatható.

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiás válasszal reagálnak trombocita-aggregációt gátló szer és apixabán együttes adása esetén. Az apixabánt óvatosan kell alkalmazni, ha SSRI-vel/SNRI-vel, nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel, acetilszalicilsavval és/vagy P2Y₁₂-gátlókkal adják egyidejűleg, mert ezek a gyógyszerek jellemző módon növelik a vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Korlátozottak a rendelkezésre álló tapasztalatok más trombocita-aggregáció-gátlókkal (pl. GPIIb/IIIa-receptor-antagonisták, dipiridamol, dextrans és szulfinpirazon) vagy thrombolyticus szerekkel. Mivel az ilyen szerek megnövelik a vérzés kockázatát, ezeknek a gyógyszereknek apixabánnal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések

Az apixabán atenolollal vagy famotidinnal történő együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat. Tíz milligramm apixabán 100 mg atenolollal való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az apixabán farmakokinetikai jellemzőire. A két gyógyszer együttes adása után az apixabán átlagos AUC-értéke 15%-kal, a C_{max} -értéke 18%-kal csökkent a külön-külön történő alkalmazáshoz képest. Tíz milligramm apixabán 40 mg famotidinnal való együttes alkalmazása nem volt hatással az apixabán AUC- és C_{max} -értékeire.

Az apixabán hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatokban az apixabán a betegeknél észlelt plazma csúcskoncentrációnál lényegesen magasabb koncentrációkban nem mutatott gátló hatást a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vagy a CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) enzimek aktivitására, és gyenge gátló hatást mutatott a CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) enzim aktivitására. Az apixabán $20 \mu M$ -os koncentrációig nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, illetve a CYP3A4/5 enzimeket. Következésképpen nem várható, hogy az apixabán megváltoztatja azoknak az együttesen alkalmazott gyógyszereknek a metabolikus clearance-ét, melyeket a fenti enzimek metabolizálnak. Az apixabán nem gátolja jelentős mértékben a P-gp-t.

Az alábbiakban részletezett, egészséges egyéneken végzett vizsgálatok szerint az apixabán nem változtatta meg számottevően a digoxin, a naproxén vagy az atenolol farmakokinetikáját.

Digoxin

Naponta egyszer 20 mg apixabán és naponta egyszer $0,25 \text{ mg}$ digoxin (P-gp szubsztrát) együttes alkalmazása nem befolyásolta a digoxin AUC-, illetve C_{\max} -értékét, következésképpen az apixabán nem gátolja a P-gp mediálta szubsztrát transzportot.

Naproxén

Az apixabán (10 mg) és egy gyakran használt NSAID, a naproxén (500 mg) egyszeri dózisa együttes alkalmazásának nem volt semmilyen hatása a naproxén AUC-, illetve C_{\max} -értékére.

Atenolol

Az apixabán (10 mg) és egy gyakran használt béta-blokkoló, az atenolol (100 mg) egyszeri dózisainak együttes alkalmazása nem változtatta meg az atenolol farmakokinetikáját.

Orvosi szén

Az orvosi szén adása csökkenti az apixabán-expozíciót (lásd 4.9 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az apixabán terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs adat. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az apixabán alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az apixabán vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletekből származó adatok az apixabán anyatejbe való kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az apixabán alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Apixabánnal kezelt állatokon végzett kísérletek során termékenységre gyakorolt hatást nem igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eliquis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az apixabán biztonságosságát 4 fázis III klinikai vizsgálatban értékelték, melyekben több mint 15 000 beteg vett részt: több mint 11 000 beteg az NVPF vizsgálatokban, és több mint 4000 beteg a VTE-terápiás (VTEt) vizsgálatokban, ebben a sorrendben átlagosan 1,7 éves és 221 napos összexpoziációval (lásd 5.1 pont).

Gyakori mellékhatás volt a vérzés, contusio, epistaxis és haematoma (a nemkívánatos esemény-profil és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

Az NVPF vizsgálatokban az apixabán mellett a vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 24,3% volt az apixabánt warfarinnal összehasonlító vizsgálatban, és 9,6% volt az apixabánt acetilszalicilsavval összehasonlító vizsgálatban. Az apixabán vs. warfarin vizsgálatban az ISTH-szerinti jelentős gastrointestinalis vérzések (beleértve a tápcsatorna felső, a tápcsatorna alsó részéről kiinduló, valamint a rectalis vérzést is) előfordulási gyakorisága az apixabán mellett 0,76%/év volt. Az ISTH-szerinti jelentős intraocularis vérzés előfordulási gyakorisága az apixabán mellett 0,18%/év volt.

A VTEt vizsgálatokban az apixabán mellett a vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 15,6% volt az apixabánt enoxaparinnal/warfarinnal összehasonlító vizsgálatban, és 13,3% volt az apixabánt placebóval összehasonlító vizsgálatban (lásd 5.1 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakorisági szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) sorrendben az NVPF és a VTEt esetén.

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Anaemia	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Gyakori
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Túlérzékenység, allergiás oedema és anaphylaxia	Nem gyakori	Nem gyakori
Pruritus	Nem gyakori	Nem gyakori*
Angioedema	Nem ismert	Nem ismert
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Agyvérzés [†]	Nem gyakori	Ritka
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		
Szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is)	Gyakori	Nem gyakori

Szervrendszeri kategóriák	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Gyakori	Nem gyakori
Intraabdominalis vérzés	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		
Epistaxis	Gyakori	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori	Nem gyakori
Légúti vérzés	Ritka	Ritka
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Hányinger	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Gyakori	Gyakori
Aranyeres vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori
Szájüregi vérzés	Nem gyakori	Gyakori
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori
Rectalis vérzés, inyvérzés	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Ritka	Nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, emelkedett szérum-alkalikusfoszfátázszint, emelkedett szérum-bilirubinszint	Nem gyakori	Nem gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Gyakori	Gyakori
Emelkedett alanin-aminotranszferázszint	Nem gyakori	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Bőrkiütés	Nem gyakori	Gyakori
Alopecia	Nem gyakori	Nem gyakori
Erythema multiforme	Nagyon ritka	Nem ismert
Cutan vasculitis	Nem ismert	Nem ismert
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		
Izomvérzés	Ritka	Nem gyakori
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		
Haematuria	Gyakori	Gyakori
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>		
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		
Occult vér pozitívitás	Nem gyakori	Nem gyakori

Szervrendszeri kategóriák	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>		
Suffusio	Gyakori	Gyakori
Beavatkozás utáni vérzés (beleértve a beavatkozás utáni haematómát, a sebvérzést, a haematómát az érpunkció helyén és a vérzést a katéter bevezetésének a helyén is), sebváladozás, vérzés az incisio helyén (beleértve a haematómát az incisio helyén), intraoperatív vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori
Traumás vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori

* A CV185057 vizsgálatban (VTE hosszú távú megelőzése) nem fordult elő egész testre kiterjedő pruritus.

† Az „Agyvérzés” kifejezés minden intracranialis és intraspinalis vérzést magába foglal (azaz a haemorrhagiás stroke-ot, illetve a putamen, cerebellum vérzéseit és az intraventricularis és subduralis vérzéseket).

Az apixabán alkalmazása is bármilyen szövetből vagy szervből eredő occult vagy nyilvánvaló vérzés fokozott kockázatával társulhat, ami posthaemorrhagiás anaemiát eredményezhet. A panaszok és a tünetek, valamint azok súlyossága a vérzés helyétől, mértékétől és nagyságától függően változhatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az apixabán túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzésem szövődmények esetén a kezelést le kell állítani, és ki kell deríteni a vérzés forrását. Mérlegelni kell a megfelelő kezelés elkezdését, pl. sebészi vérzéscsillapítást, friss fagyasztott plazma transfúzióját vagy a Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását.

Egészséges egyénnel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban, amelyekben naponta maximum 50 mg apixabánt adtak szájon át 3-7 napig (25 mg naponta kétszer 7 napon át vagy naponta egyszer 50 mg 3 napon át), klinikailag jelentős mellékhatás nem fordult elő.

Egészséges alanyoknál 2 és 6 órával egy 20 mg-os apixabán dózis bevétele után az orvosi szén adása az átlagos apixabán AUC-t sorrendben 50%-kal és 27%-kal csökkentette, és nem volt hatással a C_{max}-ra. Az apixabán átlagos felezési ideje az önmagában adott apixabán esetén észlelt 13,4 órától sorrendben 5,3 órára, illetve 4,9 órára csökkent, ha az orvosi szén 2 és 6 órával az apixabán után adták. Így az orvosi szén alkalmazása az apixabán túladagolásának vagy véletlen lenyelésének kezelése esetén hasznos lehet.

Ha életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt szükség van az antikoagulálás reverziójára, rendelkezésre áll egy szer az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására (lásd 4.4 pont). Prothrombin komplex koncentrátumok (PCC-k) vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Az apixabán farmakodinámiai hatásainak visszafordulását figyelték meg az infúzió végén, amit a thrombinképződési tesztben beálló változások mutattak, és egy 4 faktorú PCC 30 perces infundálásának kezdetétől számított 4 órán belül álltak vissza a kiindulási értékek egészséges

alanyoknál. Mindamellettt nincs klinikai tapasztalat az apixabánnal kezelt betegek vérzésének leállítására adott 4 faktorú PCC készítmények alkalmazására vonatkozóan. Jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabánt szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

Súlyos vérzés esetén, helyi elérhetőségtől függően, ajánlatos egy véralvadási szakértővel történő konzultáció.

Az apixabán egyszeri, 5 mg-os adagjának szájon át történő alkalmazása esetén a haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixabán AUC értékét végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedőknél. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixabán-túladagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek, direkt Xa faktor inhibitorok, ATC kód: B01AF02

Hatásmechanizmus

Az apixabán a Xa faktor aktív centrumának egy erős, orális, reverzibilis, direkt és nagy szelektivitású inhibitora. Az antithromboticus hatás kifejtéséhez nem igényel antithrombin III-at. Az apixabán gátolja a szabad és a véralvadékhoz kötött Xa faktort és a prothrombináz aktivitást. Az apixabán nincs közvetlen hatással a thrombocyt-aggregációra, de közvetetten gátolja a thrombin indukálta thrombocyt-aggregációt. A Xa faktor gátlásával az apixabán megakadályozza a thrombin képződését és a thrombusok kialakulását. Az állatmodelleken apixabánnal végzett preklinikai vizsgálatok a haemostasist fenntartó dózisok mellett kimutatták az artériás és vénás thrombosis megelőzésére alkalmas antithromboticus hatásosságot.

Farmakodinámiás hatások

Az apixabán farmakodinámiás hatásai a hatásmechanizmusával (Xa faktor gátlása) vannak összhangban. A Xa faktor gátlás eredményeképpen az apixabán megnyújtja a véralvadási tesztek eredményeit, így a prothrombin időt (PI), az INR-t és az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett mérsékeltek és nagy variabilitást mutatnak. Ezek a vizsgálatok nem javasolták az apixabán farmakodinámiás hatásának értékelésére. A thrombinképződési tesztben az apixabán csökkentette az endogén thrombinpotenciált, amely humán plazmában a thrombinképződés mutatója.

Az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A klinikai vizsgálatból származó adatok kizárólag a Rotachrom® Heparin kromogén teszt esetén állnak rendelkezésre. A Xa faktor-ellenes aktivitás szoros és közvetlen lineáris összefüggést mutat az apixabán plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixabán plazma csúskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixabán plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti összefüggés az apixabán széles dózistartományában megközelítőleg lineáris.

Az alábbi 3. táblázat a dinamikus egyensúlyi állapotban várható koncentrációt és Xa faktor-ellenes aktivitást mutatja. A nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik az apixabánt a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 1,7-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a betegeknél, akik az apixabánt az MVT és a PE kezelésére, illetve az MVT és a PE kiújulásának a megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 2,2-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között.

3. táblázat: Dinamikus egyensúlyi állapotban várható apixabán koncentráció és Xa faktor-ellenes aktivitás

	apixabán C _{max} (ng/ml)	apixabán C _{min} (ng/ml)	apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás maximális (NE/ml)	apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás minimális (NE/ml)
medián [5; 95 percentilis]				
<i>A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése: NVPF</i>				
2,5 mg naponta kétszer*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg naponta kétszer	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Az MVT kezelése, a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)</i>				
2,5 mg naponta kétszer	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg naponta kétszer	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg naponta kétszer	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Az ARISTOTLE vizsgálatban részt vett, 2 vagy 3 dóziscsökkentési kritériumnak megfelelt és ez alapján dózismódosításban részesült betegek.

Bár az apixabán-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixabán-expozíció ismerete segítségével szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túlادagoláskor és sürgős műtét esetén.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő betegeknél

Összesen 23 799 beteget randomizáltak a klinikai programba (ARISTOTLE: apixabán versus warfarin, AVERROES: apixabán versus ASA), közülük 11 927 beteget randomizáltak apixabánra. A programot úgy tervezték, hogy igazolja az apixabán hatásosságát és biztonságosságát a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése esetén a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő olyan betegeknél, akiknek egy vagy több további kockázati tényezőjük is van, mint például:

- korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA),
- életkor ≥ 75 év,
- hipertónia,
- diabetes mellitus,
- tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA stádium \geq II).

ARISTOTLE-vizsgálat

Az ARISTOTLE-vizsgálatban összesen 18 201 beteget randomizáltak naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [4,7%], lásd 4.2 pont) apixabánnal vagy warfarinnal (cél INR-tartomány 2,0-3,0) végzett kettős-vak kezelésre, és a betegek a vizsgált hatóanyagot átlagosan 20 hónapig kapták. Az átlagéletkor 69,1 év, az átlagos CHADS₂ pontszám 2,1 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

A vizsgálatban az apixabán a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke megelőzés (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Hatásossági végpontok pitvarfibrilláló betegeknél az ARISTOTLE-vizsgálatban

	Apixabán N = 9120 n (%/év)	Warfarin N = 9081 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Stroke vagy szisztémás embolizáció	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Stroke				
Ischaemiás vagy nem meghatározott	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Haemorrhagiás	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Szisztémás embolizáció	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

A warfarinra randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR 2-3) eltöltött időtartam (time in therapeutic range – TTR) 66% volt.

Az apixabán a warfarinhoz képest a középső TTR különböző szintjein a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenését mutatta. A középsővel összhangban a TTR legmagasabb kvartilisában az apixabán vs. warfarin relatív hazardja 0,73 volt (95%-os CI 0,38, 1,40).

A vizsgálatban előforduló általános 1-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében a nagyfokú vérzés és ösztörtalitás legfontosabb másodlagos végpontokat egy előre meghatározott hierarchikus vizsgálati stratégia szerint tesztelték. A nagyfokú vérzés és ösztörtalitás, mint legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében egyaránt statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeket értek el (lásd 5. táblázat). Az INR monitorozásának javításával az apixabán warfarinhoz viszonyított, az ösztörtalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

5. táblázat: Másodlagos végpontok pitvarfibrilláló betegeknél az ARISTOTLE-vizsgálatban

	Apixabán N = 9088 n (%/év)	Warfarin N = 9052 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Vérzések végpontok				
Nagyfokú*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Végzetes kimenetelű	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracranialis	52 (0,33)	122 (0,80)		
Nagyfokú + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Összes	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Egyéb végpontok				
Ösztörtalitás	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Myocardialis infarctus	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* A nagyfokú vérzést az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) kritériumai szerint definiálták.

† Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés.

Az ARISTOTLE-vizsgálatban a kezelés mellékhatások miatt történő abbahagyásának összesített aránya 1,8% volt az apixabán és 2,6% volt a warfarin esetén.

Az előre meghatározott alcsoportok, köztük a CHADS₂-pontszám, az életkor, a testtömeg, a nem, a vesefunkciós státusz, a korábbi stroke vagy TIA és a diabetes esetén a hatásossági eredmények összhangban voltak a vizsgálatban értékelt összpuláció esetén kapott elsődleges hatásossági eredményekkel.

Az ISTH definíciója szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzések (beleértve a tápcsatorna felső, a tápcsatorna alsó részéről kiinduló, valamint a rectalis vérzést is) előfordulási gyakorisága 0,76%/év volt az apixabán és 0,86%/év volt a warfarin mellett.

Az előre meghatározott alcsoportok, köztük a CHADS₂-pontszám, az életkor, a testtömeg, a nem, a vesefunkciós státusz, a korábbi stroke vagy TIA és a diabetes esetén a nagyfokú vérzések összhangban voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció esetén kapott eredményekkel.

AVERROES-vizsgálat

Az AVERROES-vizsgálatban összesen 5598 olyan beteget, akiket a vizsgálatot végzők nem tartottak alkalmasnak a K-vitamin antagonistá-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixabán- vagy acetilszalicilsav-kezelésre randomizáltak. Az acetilszalicilsavat a vizsgálatot végző megítélése szerint napi egyszeri 81 mg-os (64%), 162 mg-os (26,9%), 243 mg-os (2,1%) vagy 324 mg-os (6,6%) adagban adták. A betegek átlagosan 14 hónapig kapták a vizsgált hatóanyagot. Az átlagéletkor 69,9 év, az átlagos CHADS₂ pontszám 2,0 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

Az AVERROES-vizsgálatban a K-vitamin antagonistá-kezelésre való alkalmatlanság gyakori okai közé tartozott az INR-értékek kívánt intervallumban való tartásának képtelensége vagy annak valószínűtlensége (42,6%), az, hogy a beteg visszautasította a K-vitamin antagonistával végzett kezelést (37,4%), a CHADS₂-pontszám = 1 és az orvos nem javasolta a K-vitamin antagonistá-kezelést (21,3%), nem lehetett megbízni abban, hogy a beteg betartja a K-vitamin antagonistá mellé kapott gyógyszerekre vonatkozó utasításokat (15,0%), valamint az, hogy a dózis sürgős megváltoztatása esetén nehéz vagy várhatóan nehéz elérni a beteget (11,7%).

A független Adatfigyelő bizottság ajánlása alapján az AVERROES-vizsgálatot idő előtt leállították, mert egy elfogadható biztonságossági profil mellett egyértelmű bizonyíték volt a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenésére.

Az AVERROES-vizsgálatban a kezelés mellékhatások miatt történő abbahagyásának összesített aránya 1,5% volt az apixabán és 1,3% volt az acetilszalicilsav esetén.

A vizsgálatban az apixabán az acetilszalicilsavhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke (haemorrhagiás, ischaemiás vagy nem meghatározott) vagy szisztémás embolizáció prevenció elsődleges végpontban (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Legfontosabb hatásossági végpontok pitvarfibrilláló betegeknél az AVERROES-vizsgálatban

	Apixabán N = 2807 n (%/év)	Acetilszalicilsav N = 2791 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Stroke vagy szisztémás embolizáció*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Stroke				
Ischaemiás vagy nem meghatározott	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Haemorrhagiás	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Szisztémás embolizáció	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Stroke, szisztémás embolizáció, MI vagy vascularis eredetű halál*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Myocardialis infarctus	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vascularis eredetű halál	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Összmortalitás†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* A vizsgálatban előforduló általános I-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében egy szekvenciális vizsgálati stratégia szerint értékelték.

† Másodlagos végpont.

A nagyfokú vérzés előfordulási gyakoriságában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az apixabán és az acetilszalicilsav között (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Vérzéses események pitvarfibrilláló betegeknél az AVERROES-vizsgálatban

	Apixabán N = 2798 n (%/év)	Acetilszalicilsav N = 2780 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Nagyfokú*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Végzetes kimenetelű, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracranialis, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Nagyfokú + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Összes	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*A nagyfokú vérzést az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) kritériumai szerint definiálták.

† Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés.

NVAF betegek ACS-sel és/vagy PCI beavatkozással

Az AUGUSTUS egy nyílt, randomizált, kontrollós, 2×2 faktoriális elrendezésű vizsgálat volt, amelybe 4614 NVAF beteget vontak be, akik ACS-ben szenvedtek (43%) és/vagy akiknél PCI-t végeztek (56%). Minden beteg háttérkezelésként P2Y12-gátló kezelésben (klopidogrel: 90,3%) részesült a helyi szokásos ellátásnak megfelelően.

A betegeket az ACS és/vagy PCI után legfeljebb 14 nappal randomizálták napi kétszer 5 mg apixabánra (vagy naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha kettő vagy több dóziscsökkentési feltétel is teljesült; 4,2% kapott alacsonyabb dózist) vagy K-vitamin-antagonistára, valamint acetilszalicilsavra (napi egyszer 81 mg) vagy placebóra. Az átlagéletkor 69,9 év volt, a randomizált betegek 94%-ánál a CHA₂DS₂-VASc pontszám > 2 volt és 47%-ánál a HAS-BLED pontszám > 3 volt. A K-vitamin-antagonistára randomizált betegek esetében a terápiás tartományban (INR 2–3) eltöltött időtartam 56% volt, a TTR alatti idő 32% és a TTR feletti idő 12% volt.

Az AUGUSTUS vizsgálat elsődleges célja a biztonságosság felmérése volt, és az elsődleges végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés volt. Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában az elsődleges biztonságossági végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés a 6. hónapra 241 (10,5%) betegnél következett be az apixabán-karon, illetve 332 (14,7%) betegnél a K-vitamin-antagonista karon (relatív hazard 0,69, 95%-os CI: 0,58, 0,82; 2 oldalas p < 0,0001 a non-inferioritás és p < 0,0001 a szuperioritás tekintetében). A K-vitamin-antagonista esetén a TTR szerinti alcsoportok azt mutatták, hogy a legmagasabb vérzési arány a TTR legalacsonyabb kvartilisére volt jellemző. A vérzés aránya hasonló volt apixabán és a TTR legmagasabb kvartilise esetében.

Az acetilszalicilsav és a placebo összehasonlításában a 6. hónapban az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés elsődleges biztonságossági végpontja 367 (16,1%) betegnél következett be az acetilszalicilsav-karon és 204 (9,0%) betegnél a placebokon (relatív hazard 1,88, 95%-os CI: 1,58–2,23; 2 oldalas p < 0,0001).

Számszerűen, az apixabánnal kezelt betegek közül 157-nél (13,7%) fordult elő súlyos vagy CRNM vérzés az acetilszalicilsav-karon és 84 (7,4%) betegnél a placebokon. A K-vitamin-antagonistával kezelt betegek közül 208-nál (18,5%) fordult elő súlyos vagy CRNM vérzés az acetilszalicilsav-karon és 122 (10,8%) betegnél a placebokon.

Az egyéb kezelési hatásokat a vizsgálat másodlagos célkitűzésekként értékelték, összetett végpontokkal.

Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 541-nél (23,5%), míg a K-vitamin-antagonistával kezelt betegek közül 632-nél (27,4%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 170-nél (7,4%), míg a K-vitamin-antagonistával kezelt betegek közül 182-nél (7,9%) fordult elő.

Az acetilszalicilsav és a placebo összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 604-nél (26,2%), míg a placebóval kezelt betegek közül 569-nél (24,7%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 163-nál (7,1%), míg az placebóval kezelt betegek közül 189-nél (8,2%) fordult elő.

Kardioverzióban részesülő betegek

Az EMANATE egy nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 1500 beteget vontak be, akik nem kaptak korábban orális antikoagulánst vagy kevesebb mint 48 órája kaptak előkezelést, és akiket NVAF miatt kardioverzióra jegyezték elő. A betegeket 1 : 1 arányban randomizálták apixabánra vagy a heparinra és/vagy K-vitamin- antagonistára a cardiovascularis események megelőzése érdekében. Elektromos és/vagy gyógyszeres kardioverziót végeztek legalább 5 adag, naponta kétszeri 5 mg os apixabán után (vagy naponta kétszeri 2,5 mg után a kiválasztott betegeknél [lásd 4.2 pont]), illetve legalább 2 órával egy 10 mg os feltöltő dózist követően (vagy 5 mg feltöltő dózis után a kiválasztott betegeknél [lásd 4.2 pont]), amennyiben hamarabb szükség volt a kardioverzió elvégzésére. Az apixabán csoportban 342 beteg kapott feltöltő dózist (331 beteg kapott 10 mg-os adagot és 11 beteg kapott 5 mg-os adagot).

Nem fordult elő stroke (0%) az apixabán-csoportban (n = 753), és 6 (0,80%) stroke fordult elő a heparin és/vagy K-vitamin- antagonisták csoportban (n = 747; relatív kockázat 0,00, 95% os CI: 0,00, 0,64). Valamely okból elhalálozás az apixabán csoportban 2 betegnél (0,27%) fordult elő, a heparin és/vagy K-vitamin- antagonisták csoportban pedig 1 betegnél (0,13%). Nem jelentettek szisztémás embóliás eseményt.

Az apixabán csoportban 3 betegnél (0,41%) fordult elő súlyos vérzés és 11 betegnél (1,50%) klinikailag jelentős, nem súlyos vérzési esemény, a heparin és/vagy K-vitamin- antagonisták csoportban pedig ezek sorrendben 6 betegnél (0,83%), illetve 13 betegnél (1,80%) fordultak elő.

Ez a feltáró vizsgálat összemérhető hatásosságot és biztonságosságot mutatott az apixabán és a heparin és/vagy K-vitamin- antagonisták csoportban a kardioverzió esetén.

Az MVT kezelése, a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)

A klinikai programot (AMPLIFY: apixabán versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixabán versus placebo) úgy tervezték, hogy igazolja az MVT és/vagy PE kezelésére adott apixabán hatásosságát és biztonságosságát (AMPLIFY), illetve az MVT és/vagy PE 6-12 hónapig tartó antikoaguláns kezelése után, az MVT és/vagy a PE kiújulásának megelőzésére adott, kiterjesztett kezelés hatásosságát és biztonságosságát (AMPLIFY-EXT). Mindkét vizsgálat randomizált, párhuzamos csoportú, kettős vak, nemzetközi vizsgálat volt, amit tünetekkel járó, proximális típusú mélyvénás thrombosisos vagy tünetekkel járó pulmonalis embóliás betegek bevonásával végeztek. Az összes fontosabb biztonságossági és hatásossági végpontot egy független bíráló bizottság, a kapott kezelést nem ismerve ítélte meg.

AMPLIFY vizsgálat

Az AMPLIFY-vizsgálatba összesen 5395 beteget randomizáltak 7 napig tartó, naponta kétszer 10 mg per os apixabán kezelésre, amit 6 hónapig naponta kétszer 5 mg per os apixabán követett, vagy pedig legalább 5 napig tartó (amíg az INR \geq 2), naponta kétszer 1 mg/kg subcutan enoxaparinnal és 6 hónapig tartó per os warfarinnal (elérendő INR-tartomány 2,0-3,0) végzett kezelésre.

Az átlagéletkor 56,9 év volt, és a randomizált betegek 89,8%-ának volt ok nélküli VTE eseménye. A warfarinra randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR 2,0-3,0) eltöltött időtartam (time in therapeutic range – TTR) átlagos aránya 60,9% volt. Az apixabánnal a vizsgálati centrumokra jellemző, különböző TTR-szintektől függetlenül csökkent a szimptomatikus VTE események kiújulása és a VTE-vel összefüggő halálozás. A centrumnak megfelelő legfelső TTR kvartilisben az apixabánnal 0,79 (95%-os CI: 0,39; 1,61) volt a relatív kockázat az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest.

A vizsgálatban kimutatták, hogy az apixabán non-inferior volt az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest a kombinált elsődleges végpontban, melynek összetevői: az igazolt, recidív szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) és a VTE-vel összefüggő halálozás (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat hatásossági eredményei

	Apixabán N = 2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2635 n (%)	Relatív kockázat (95%-os CI)
VTE vagy VTE-vel összefüggő halálozás	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
MVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-vel összefüggő halálozás	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE vagy ösztromortalitás	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE vagy CV eredetű halálozás	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-vel összefüggő halálozás vagy nagyfokú vérzés	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Non-inferior az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest (p-érték < 0,0001)

Az apixabánnak a VTE kezdeti kezelésében mutatott hatásossága egybehangzó volt a PE [relatív kockázat 0,9; 95%-os CI (0,5; 1,6)] vagy MVT [relatív kockázat 0,8; 95%-os CI (0,5; 1,3)] miatt kezelt betegeknél. Az egyes alcsoportokban mutatott hatásossága – így az életkor, a nem, a testtömegindex (BMI), a vesefunkció, a kezelt PE-index nagysága, a mélyvénás thrombosis okozó thrombus lokalizációja vagy a korábbi parenterális heparinkezelés szerint – általában konzekvens volt.

Az elsődleges biztonságossági végpont a nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban az apixabán statisztikailag jobbnak bizonyult az elsődleges biztonságossági végpontban, mint az enoxaparin/warfarin [relatív kockázat 0,31; 95%-os konfidencia intervallum (0,17; 0,55), p-érték < 0,0001] (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat vérzési eredményei

	Apixabán N = 2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin N = 2689 n (%)	Relatív kockázat (95%-os CI)
Nagyfokú	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Nagyfokú + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Kisfokú	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Összes	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

A bármilyen anatómiai lokalizációjú, igazolt nagyfokú vérzés és a klinikailag jelentős, de nem nagyfokú (CRNM) vérzés általában alacsonyabb volt az apixabán-csoportban, mint az enoxaparin/warfarin-csoportban. Igazolt, ISTH szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzés az apixabánnal kezelt betegek közül 6-nál (0,2%), az enoxaparinnal/warfarinnal kezelt betegek közül 17-nél (0,6%) fordult elő.

AMPLIFY-EXT vizsgálat

Az AMPLIFY-EXT vizsgálatba összesen 2482 beteget randomizáltak 12 hónapig tartó, naponta kétszer 2,5 mg per os apixabán kezelésre, naponta kétszer 5 mg per os apixabán kezelésre vagy placebóra, a 6-12 hónapig tartó, kezdeti antikoaguláns kezelés befejezése után. Közülük 836 beteg (33,7%) vett részt az AMPLIFY vizsgálatban az AMPLIFY-EXT vizsgálatba történő beválogatás előtt. Az átlagéletkor 56,7 év volt, és a randomizált betegek 91,7%-ának volt ok nélküli VTE eseménye.

A vizsgálatban az apixabán mindkét dózisa statisztikailag jobb volt a placebónál az elsődleges végpontban, melynek összetevői: az ismételt szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) vagy az összmortalitás (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: Az AMPLIFY EXT-vizsgálat hatásossági eredményei

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Ismételt VTE vagy összmortalitás	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
MVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Összmortalitás	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Ismételt VTE vagy VTE-vel összefüggő halálozás	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Ismételt VTE vagy CV eredetű halálozás	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nem halálos MVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nem halálos PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-vel összefüggő halálozás	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-érték < 0,0001

* Azoknál a betegeknél, akiknél az összetett végponthoz számított események közül több is előfordult, csak az első eseményt jelentették (ha például egy betegnél MVT, majd egy PE is előfordult, akkor csak az MVT-t jelentették).

[†] Az egyes betegeknél több esemény is bekövetkezhetett, ezért mindkét kategóriába be lehetett sorolni őket.

Az apixabán megtartotta a kiújuló VTE prevenciójában mutatott hatásosságát az egyes alcsoportokban – így az életkor, a nem, a testtömegindex (BMI) vagy a vesefunkció szerinti alcsoportokban.

Az elsődleges biztonságossági végpont a kezelési időszak alatti nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban a nagyfokú vérzés előfordulási gyakorisága egyik apixabán dózis esetén sem különbözött statisztikailag a placebo esetén észleltől. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nagyfokú + klinikailag jelentős, de nem nagyfokú (CRNM), továbbá a kismértékű és az összes vérzés előfordulási gyakorisága között a naponta kétszer 2,5 mg apixabán és a placebo terápiás csoportok között (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az AMPLIFY-EXT vizsgálat vérzési eredményei

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

Igazolt, ISTH szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzés a naponta kétszer 5 mg apixabánnal kezelt betegek közül 1-nél (0,1%), a naponta kétszer 2,5 mg apixabánnal kezelt betegek közül egynél sem, a placebóval kezelt betegek közül pedig 1-nél (0,1%) fordult elő.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az Eliquis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás és artériás embolia és thrombosis indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apixabán abszolút biohasznosulása 10 mg-os dóziséig körülbelül 50%. Az apixabán gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 3 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el. Az étellel együtt történő bevétel 10 mg-os dózis mellett nem befolyásolja az apixabán AUC- vagy C_{max} -értékeket. Az apixabán étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az apixabán naponta 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixabán az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixabán-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyéni belüli variabilitás kb. 21%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

10 mg apixabán 2 db porrá tört, 30 ml vízben szuszpendált 5 mg-os tabletta formájában, szájon át történő bevétele után az expozíció összemérhető volt 2 db 5 mg-os tabletta szájon át, egészben történő bevétele után mért expozícióval. 10 mg apixabán 2 db porrá tört, 30 g almapüréhez kevert 5 mg-os tabletta formájában, szájon át történő beadása után a C_{max} 21%-kal, az AUC pedig 16%-kal alacsonyabb volt, mint amit 2 db egészben bevett 5 mg-os tabletta után mértek. Az expozíció csökkenése nem minősül klinikailag jelentősnek.

Egy porrá tört, 60 ml 5%-os glükózoldatban szuszpendált 5 mg-os apixabán tabletta nasogastricus szondán át történő beadása után az expozíció hasonló volt olyan más klinikai vizsgálatokban mért expozícióhoz, ahol egészséges alanyok egy 5 mg-os apixabán tablettát kaptak szájon át.

Az apixabán előre jelezhető, dózisarányos farmakokinetikai profilja miatt az elvégzett klinikai vizsgálatokból származó biohasznosulási eredmények alacsonyabb apixabán dózisokra is érvényesek.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődése emberben hozzávetőlegesen 87%. Megoszlási térfogata (V_{ss}) hozzávetőlegesen 21 liter.

Biotranszformáció és elimináció

Az apixabán több útvonalon keresztül eliminálódik. Emberekben a bejuttatott apixabán dózis mintegy 25%-a volt visszanyerhető metabolitok formájában, melynek nagyobbik hányada a székletből volt visszanyerhető. Az apixabán renális kiválasztódása a teljes clearance körülbelül 27%-át teszi ki. Klinikai vizsgálatok során biliáris, illetve nem klinikai vizsgálatok során közvetlen intestinális kiválasztódást is megfigyeltek.

Az apixabán teljes clearance-e 3,3 l/óra, felezési ideje körülbelül 12 óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixabán főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixabán a legfontosabb,

hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixabán szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Idősek

Idős betegeknél (65 év felett) magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, mint a fiatal betegeknél, az átlagos AUC-értékek körülbelül 32%-kal voltak magasabbak és nem volt különbség a C_{max} -ban.

Vesekárosodás

A vesekárosodás nem volt hatással az apixabán csúcskoncentrációjára. A vesefunkció kreatinin-clearance-szel mért csökkenésével összefüggő, megnövekedett apixabán-expozíciót figyeltek meg. A normál kreatinin-clearance-ű betegekhez képest az apixabán plazmakoncentrációjának (AUC) növekedése enyhe vesekárosodás (kreatinin-clearance 51-80 ml/perc) esetén 16%-os, közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) esetén 29%-os, súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) esetén pedig 44%-os volt. A vesekárosodás nincs bizonyított hatással az apixabán plazma-koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közti összefüggésre.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél az apixabán AUC értéke a normál veseműködésű alanyoknál megfigyeltekhez képest 36%-kal nőtt, amikor közvetlenül haemodialysis után egyszeri 5 mg apixabán adagot alkalmaztak. Az apixabán egyszeri, 5 mg-os adagjának alkalmazása után két órával megkezdett haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixabán AUC értékét ezeknél a végstádiumú vesebeteg alanyoknál, ami az apixabán esetében 18 ml/perc diaysis-clearance-nek felel meg. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixabán-túladagolás kezelésére.

Májkárosodás

Egy vizsgálat során, ami 8, enyhe májkárosodásban szenvedő beteget (Child Pugh A stádium, 5-ös pontszám [n = 6] és 6-os pontszám [n = 2]) és 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteget (Child Pugh B stádium, 7-es pontszám [n = 6] és 8-as pontszám [n = 2]) 16, egészséges kontrollszeméllyel hasonlított össze, az egyszeri dózisu 5 mg apixabán farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

Nemek közötti különbségek

A nőknél az apixabán expozíciója 18%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Etnikai hovatartozás és rassz

A fázis I vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixabán farmakokinetikájában a fehér/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afrikai és amerikai alanyok között. Egy apixabánt kapó betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei általánosságban azonosak voltak a fázis I vizsgálat eredményeivel.

Testtömeg

A 65-85 kg testtömegű betegeknél tapasztalt apixabán-expozícióhoz képest, a 120 kg-nál nagyobb testtömeg körülbelül 30%-kal alacsonyabb, míg az 50 kg-nál kisebb testtömeg körülbelül 30%-kal magasabb expozíciót eredményezett.

A farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixabán plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás, INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5-50 mg) beadását követően vizsgálták. Az apixabán plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitása közötti kapcsolat legjobban egy lineáris modellel írható le. A betegeknél

észlelt FK/FD összefüggés az egészséges alanyoknál tapasztalttal azonos volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és embrio-foetalis fejlődésre kifejtett és juvenilis toxicitási – vizsgálatokból származó preklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixabán véralvadást gátló paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységgel magyarázható, ezt az eredményt az emberekre történő extrapolálásakor óvatosan kell interpretálni.

Patkánytejben – feltehetően a tejbe történő aktív transzportnak köszönhetően – magas tej/maternális plazma arányt találtak (C_{max} -érték kb. 8, AUC-érték kb. 30).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

laktóz
mikrokristályos cellulóz (E460)
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat:

laktóz-monohidrát
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu-PVC/PVdC buboréksomagolás. 14, 20, 28, 56, 60, 168 és 200 filmtabletta kartondobozban. 100 × 1 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC/PVdC adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni, (FR)
Olaszország

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójában az érintett gyártási tétel felszabadításáért felelős gyártó nevét és címét kell feltüntetni.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló)

újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden orvos, aki várhatóan felírja/alkalmazza az apixabánt, megkapja a következő oktatási anyagokat:

- az Alkalmazási előírást,
- a gyógyszert felíró orvosoknak szóló útmutatót,
- a betegeknek szóló információs kártyákat.

A gyógyszer felíró orvosoknak szóló útmutató kulcselemei:

- a vérzés potenciálisan magasabb kockázatával bíró populációk részletes leírása,
- javasolt adagolás és az alkalmazásra vonatkozó útmutatás a különböző indikációk esetében,
- javaslatok a dózis módosítására a veszélyeztetett populációknál, beleértve a beszűkült vese- vagy májműködésű betegeket is,
- az Eliquis-kezelésről vagy az Eliquis-kezelésre történő átállításra vonatkozó ajánlásokat,
- a műtétre vagy az invazív beavatkozásokra, valamint a kezelés átmeneti felfüggesztésére vonatkozó ajánlásokat,
- a túladagolási helyzeteket és a vérzés kezelését,
- a véralvadási vizsgálatok alkalmazását és azok eredményeinek értelmezését,
- azt, hogy minden betegnek oda kell adni a betegeknek szóló információs kártyát, és meg kell beszélni velük:
 - a vérzés okozta panaszokat és tüneteket, valamint azt, hogy mikor kérjenek orvosi segítséget,
 - a kezelés betartásának jelentőségét,
 - annak szükségességét, hogy a betegeknek szóló információs kártyát mindig hordják maguknál,
 - annak szükségességét, hogy tájékoztassák az orvosukat arról, hogy Eliquis-t szednek, ha bármilyen műtétet vagy invazív beavatkozást kell végezni náluk.

A betegeknek szóló információs kártya kulcselemei:

- a vérzés okozta panaszokat és tüneteket, valamint azt, hogy mikor kérjenek orvosi segítséget,
- a kezelés betartásának jelentőségét,
- annak szükségességét, hogy a betegeknek szóló információs kártyát mindig hordják maguknál,
- annak szükségességét, hogy tájékoztassák az orvosukat arról, hogy Eliquis-t szednek, ha bármilyen műtétet vagy invazív beavatkozást kell végezni náluk.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg filmtabletta
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixabán filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

10 db filmtabletta
20 db filmtabletta
60 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta
168 db filmtabletta
200 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg tableta
apixabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 2,5 mg (szimbólum)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg tableta
apixabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólum
Hold szimbólum

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 5 mg filmtabletta
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixabán filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta
168 filmtabletta
200 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 5 mg tableta
apixabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGEKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓS KÁRTYA

Eliquis (apixabán)

Betegeknek szóló információs kártya

Hordja magával mindig ezt a kártyát.

Mutassa meg ezt a kártyát gyógyszerészének, fogorvosának és minden más egészségügyi szakembernek, aki kezeli Önt.

Eliquis-szel (apixabán) történő véralvadásgátló kezelés alatt állok, a vérrögképződés megelőzése érdekében.

Kérjük, töltsd ki ezt a részt vagy kérje meg kezelőorvosát

Név:

Születési dátum:

Javallat:

Adagolás: mg naponta kétszer

Kezelőorvosa neve:

Kezelőorvosa telefonszáma:

Információk a betegeknek

- Rendszeresen, utasítás szerint vegye be az Eliquist. Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a szedést az előírt adagolási rend szerint.
- Ne hagyja abba úgy az Eliquis szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával, mivel a vérrögképződés miatt fennáll a sztrók vagy más szövődmények veszélye.
- Az Eliquis hígítja a vért. Ugyanakkor ez növelheti Önnél a vérzés veszélyét.
- A vérzés okozta panaszok és tünetek közé tartozik a véraláfutás vagy a bőr alatti bevézés, a kátrány színű széklet, a véres vizelet, az orrvérzés, a szédülés, fáradtság, sápadtság vagy gyengeség, a hirtelen kialakuló, erős fejfájás, a köhögés utáni véres köpet vagy a vérhányás.
- Ha a vérzés nem áll el magától, **azonnal kérjen orvosi segítséget.**
- Ha műtetre vagy bármilyen invazív beavatkozásra van szükség Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Eliquis-t szed.

{ÉÉÉÉ HHH}

Információk az egészségügyi szakembereknek

- Az Eliquis (apixabán) egy orális antikoaguláns, ami a Xa faktor közvetlen, szelektív gátlása útján hat.
- Az Eliquis növelheti a vérzés kockázatát. Nagyfokú vérzéssel járó események esetén az Eliquis adását azonnal abba kell hagyni.
- Az Eliquis-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását. Kivételes helyzetekben egy kalibrált, kvantitatív anti-FXa vizsgálat végzése hasznos lehet, például túladagolás és sürgős műtét esetén (prothrombin idő [PT], a nemzetközi normalizált ráta [INR] és az aktivált parciális thromboplastin idő [aPTT] véralvadási vizsgálatok nem javasoltak) – lásd Alkalmazási előírás.
- Rendelkezésre áll egy szer az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eliquis 2,5 mg filmtabletta apixabán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eliquis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eliquis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eliquis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eliquis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eliquis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az apixabán hatóanyagot tartalmazó Eliquis a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer segít a vérrögződés megelőzésében azáltal, hogy gátolja úgynevezett Xa faktort, amely a véralvadási folyamat egyik fontos eleme.

Az Eliquis-t felnőtteknél alkalmazzák:

- csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögződés (mélyvénás trombózis) megelőzésére. Csípő vagy térdműtét után Önél nagyobb lehet annak a veszélye, hogy az alsó végtag vénáiban vérrögzök alakuljanak ki. Ez a láb fájdalommal járó vagy fájdalomtalan megdagadásával járhat. Ha egy vérrög a lábából a tüdejébe jut, ott gátolhatja a véráramlást, ami mellkasi fájdalommal járó vagy anélküli légszomjat okozhat. Ez az állapot (tüdőembólia) életveszélyes lehet és azonnali orvosi ellátást igényel.
- szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő olyan betegeknél a szívben történő vérrögződés megelőzésére, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami sztrókhhoz (agyi érkatasztrófa) vezethet, vagy más szervekbe is eljuthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérrellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). A sztrók életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.
- az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögzök (mélyvénás trombózis) és a tüdök ereiben lévő vérrögzök (tüdőembólia) kezelésére, valamint az alsó végtagok és/vagy a tüdök ereiben történő, ismételt vérrögződés megelőzésére.

2. Tudnivalók az Eliquis szedése előtt

Ne szedje az Eliquis-t, ha:

- **allergiás** az apixabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **erősen vérzik;**

- ha **egyik szervében** olyan betegség van, ami növeli a súlyos vérzés kockázatát (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott** gyomor- vagy bélfekély, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**);
- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia);
- ha Ön **véralvadásgátló gyógyszereket kap** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelésre vált, egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülon keresztül, hogy az ne alvadjon be, vagy ha egy csövet be vezetnek be az érbe (katéteres abláció), amellyel a szabálytalan szívverést (szívritmuszavart) kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha fennáll Önnél az alábbi állapotok bármelyike:

- **a vérzés fokozott kockázata**, például:
 - **véralvadási zavarok**, beleértve a vérlemezék csökkent működését eredményező állapotokat;
 - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**;
 - 75 évnél idősebb életkor;
 - 60 kg vagy ennél kisebb testtömeg.
- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezélsben részesül;**
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén;**
 - Ez a gyógyszer óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **a gerincébe vezetett cső (kanül) esetén vagy ha injekciót** (pl. érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából) **kapott a gerincoszlopába**, kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy a kanül eltávolítása után legalább 5 óra múlva veheti be ezt a gyógyszert;
- **szívbillentyű-protézissel** rendelkezik;
- ha kezelőorvosa azt állapítja meg, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy a tüdejében lévő vérrög eltávolítására más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek.

Az Eliquis fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Ha műtetre vagy olyan beavatkozásra van szükség Önnél, ami vérzést okozhat, kezelőorvosa arra kérheti, hogy egy rövid időre átmenetileg hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését. Ha nem biztos benne, hogy a beavatkozás okozhat-e vérzést, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Eliquis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek fokozhatják, míg mások csökkenthetik az Eliquis hatását. Orvosa fogja eldönteni, hogy ezen gyógyszerek szedése mellett kezelje-e Önt Eliquis-szel, és hogy az Ön kezelése milyen szoros ellenőrzést igényel.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják az Eliquis hatását és növelhetik a nem kívánt vérzés kockázatát:

- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek** (például ketokonazol, stb.);
- **HIV/AIDS kezelésére alkalmazott egyes vírusellenes szerek** (például ritonavir);
- egyéb, **véralvadásgátló gyógyszerek** (például enoxaparin, stb.);
- **gyulladáscsökkentő** vagy **fájdalomcsillapító** gyógyszerek (például acetilszalicilsav vagy naproxén). Különösen akkor, ha Ön 75 évnél idősebb és acetilszalicilsavat szed, Önnél nagyobb lehet a vérzés lehetősége;
- **magas vérnyomásra vagy szívproblémákra szedett gyógyszerek** (például diltiazem);

- **szelektív szerotonin-visszavétel gátlóknak vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlóknak nevezett antidepresszáns gyógyszerek.**

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Eliquis vérrögképződést gátló hatását:

- **epilepszia kezelésére vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (például fenitoin, stb.);
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére használt gyógynövény tartalmú készítmény);
- **tuberkulózis vagy egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (például rifampicin).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az Eliquis terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, nem szedheti ezt a gyógyszert. Ha Ön a gyógyszer szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.**

Nem ismert, hogy az Eliquis kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mielőtt szoptatás alatt elkezdené szedni az Eliquis-t, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet, akik tanácsot adnak a szoptatás felfüggesztését, illetve a gyógyszer szedésének megkezdést/abbaahagyását illetően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem mutatták ki, hogy az Eliquis rontja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Eliquis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert.

Adagolás

A tablettát vízzel kell lenyelni. Az Eliquis bevehető étellel vagy anélkül is.

A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg a tablettákat minden nap ugyanabban az időpontban bevenni.

Ha Önnek nehezebb esik a tablettát egészben történő lenyelése, beszéljen kezelőorvosával arról, milyen egyéb módon veheti be az Eliquis-t. A tablettát közvetlenül a bevétel előtt porrá lehet törni, majd belekeverni vízbe, 5%-os cukoroldatba, almaléba vagy almapürébe.

Útmutató a tablettát porrá töréséhez:

- A tablettákat mozsárban, mozsártörő használatával törje porrá.
- Az így keletkezett port óvatosan tegye át egy megfelelő pohárba, majd keverjen hozzá kismennyiségű (kb. 30 ml, vagyis 2 evőkanálnyi) vizet vagy a fent leírt folyadékok valamelyikét, így egy keveréket kap.
- Igya meg a keveréket.
- Öblítse le a tablettát összetörésére használt mozsárt és mozsártörőt, valamint a poharat egy kis mennyiségű (kb. 30 ml) vízzel vagy a fenti folyadékok valamelyikével, és ezt az öblítéshez használt folyadékot is igya meg.

Ha szükséges, kezelőorvosa beadhatja a porrá tört Eliquis tablettát oly módon is, hogy 60 ml vízbe vagy 5%-os cukoroldatba keveri bele, majd a keveréket gyomorszondán (az orrán keresztül a gyomrába levezetett csövön) át adja be Önnek.

Az Eliquis-t az alábbi javaslat szerint szedje:

Csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés megelőzésére.

A javasolt adag naponta kétszer egy 2,5 mg-os Eliquis tablettá, például egy reggel és egy este. Az első tablettát 12-24 órával a műtete után kell bevennie.

Ha Önnek nagyobb **csípőműtete** volt, akkor a tablettát rendszerint 32-38 napig fogja szedni.

Ha Önnek nagyobb **térdműtete** volt, akkor a tablettát rendszerint 10-14 napig fogja szedni.

A szívben történő vérrögképződés megelőzésére szívritmuszavarban szenvedő olyan betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van.

A javasolt adag naponta **kétszer egy 5 mg-os** Eliquis tablettá.

A javasolt adag naponta **kétszer egy 2,5 mg-os** Eliquis tablettá, ha:

- **súlyosan csökkent a veseműködése;**
- **az alábbiak közül kettő vagy több igaz Önre:**
 - ha a vérvizsgálati eredményei rossz veseműködésre utalnak (a szérum kreatininszint 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) vagy magasabb);
 - ha Ön 80 éves vagy idősebb;
 - ha a testtömege 60 kg vagy kevesebb.

A javasolt adag naponta kétszer egy tablettá, például egy reggel és egy este. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi ideig kell folytatni a kezelést.

Az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögök és a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelése

A javasolt adag naponta **kétszer két 5 mg-os** Eliquis **tablettá** az első 7 napon, például kettő reggel és kettő este.

Hét nap után a javasolt adag naponta **egyszer egy 5 mg-os** Eliquis **tablettá**, például egy reggel és egy este.

Ismételt vérrögképződés megelőzésére a 6 hónapig tartó kezelés befejezése után

A javasolt adag naponta kétszer **egy 2,5 mg-os** Eliquis tablettá, például egy reggel és egy este. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi ideig kell folytatni a kezelést.

Lehet, hogy kezelőorvosa az alábbiak szerint megváltoztatja a véralvadásgátló kezelését:

- *Eliquis-ről véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
Hagyja abba az Eliquis szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.
- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Eliquis-re történő átállás*
Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az Eliquis-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.
- *A K-vitamin antagonistá tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Eliquis-re*
Hagyja abba a K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az Eliquis-t.
- *Eliquis-ről K-vitamin antagonistá tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*

Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az Eliquis szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az Eliquis szedését.

Kardioverzióban részesülő betegek

Ha szívritmuszavarát a kardioverzió nevű eljárással kell helyreállítani, vegye be a gyógyszert azokban az időpontokban, amikor kezelőorvosa mondja, hogy megelőzze a vérrögök kialakulását az agyi vérereiben és a szervezetében lévő az egyéb testi ereiben.

Ha az előírtnál több Eliquis-t vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az előírtnál nagyobb adag gyógyszert vett be! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tablettá!

Ha a javasoltnál több Eliquis-t vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a vérzés kockázata. Vérzés esetén sebészeti beavatkozásra, vérátömlesztésre vagy a Xa faktor-ellenes aktivitás visszafordítására képes egyéb kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni az Eliquis-t

- Vegye be az adagot, amint eszébe jut,
 - az Eliquis következő adagját vegye be a szokásos időpontban,
 - majd folytassa a tablettá szedését a korábbiak szerint.

Ha nem biztos benne, mit kell tennie, vagy egynél több adagot hagyott ki, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyja az Eliquis szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélne, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögek képződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az Eliquis három különböző betegség esetén adható. Az ismert mellékhatások, valamint az, hogy azok milyen gyakran jelentkeznek az egyes betegségek esetén, egymástól eltérőek lehetnek, és az alábbiakban külön-külön kerülnek felsorolásra. A gyógyszer leggyakoribb általános mellékhatása mindhárom betegség esetén a vérzés, amely életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.

Az alábbi mellékhatások ismertek, ha az Eliquis-t a csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögek képződés megelőzésére szedi.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat.
- Vérzések, köztük:
 - véraláfutások és duzzanatok.
- Hányinger.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögek képződést).
- Vérzések:
 - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladákozó seb) vagy egy injekció beadási helyén,
 - a gyomorban vagy a belekben, vagy élénk/piros vér a székletben,
 - vér a vizeletben,

- orrvérzés,
- hüvelyi vérzés.
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - káros májfunkciós vizsgálati eredmények,
 - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
 - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.
- Viszketés.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakciók (túlérzékenység), mely az arc, ajkak, száj, nyelv és/vagy a torok megdagadását és légzési nehézséget okozhat. **Azonnal forduljon orvoshoz**, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.
- Vérzések:
 - az izomban,
 - a szemben,
 - a fogínyból, köhögés utáni véres köpet,
 - a végbélből.
- Hajhullás.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Vérzés:
 - az agyában vagy a gerincoszlopában,
 - a tüdejében vagy a torkában,
 - a szájában,
 - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre,
 - az aranyérből,
 - a székletben vagy a vizeletben, amelyeket vizsgálatokkal mutatnak ki.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*),
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

Az alábbi mellékhatások ismertek, ha az Eliquis-t olyan, szívritmuszavarban szenvedő betegként szedi a szívben történő vérrögzépződés megelőzésére, akinek legalább egy, további kockázati tényezője is van.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérzések, köztük:
 - a szemben,
 - a gyomrában vagy belében,
 - a végbélből,
 - vér a vizeletben,
 - az orrából,
 - az ínyéből,
 - véraláfutás és duzzanat.
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat.
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- Hányinger.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérzések:
 - az agyában vagy a gerincoszlopában,
 - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
 - a hasüregében vagy a hüvelyéből,

- élénk/piros vér a székletében,
- bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás),
- az aranyérből,
- a székletben vagy a vizeletben vért kimutató vizsgálatok.
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögződést).
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
 - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
 - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.
- Bőrkiütés.
- Viszketés.
- Hajhullás.
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Vérzés:

- a tüdejében vagy a torkában,
- a hasürege mögött lévő területre,
- az izomban.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

Az alábbi mellékhatások ismertek, ha az Elikuis-t az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögök és a tüdő ereiben lévő vérrögök kezelésére vagy azok ismételt kialakulásának megelőzésére szedi.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Vérzések, köztük:
 - az orrából,
 - az ínyéből,
 - véres vizelet,
 - véraláfutás és duzzanat,
 - a gyomrában, a beleiben, a végbeléből,
 - a szájában
 - a hüvelyéből.
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögződést)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT) vagy alanin-aminotranszferázszint (ALAT).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- Vérzések:
 - a szemeiben,
 - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,

- élénk/piros vér a székletben,
- a székletben vagy a vizeletben vért kimutató vizsgálatok,
- műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladákozó seb) vagy egy injekció beadási helyén.
- az aranyérből,
- az izomban.
- Viszketés
- Hajhullás
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torokfildagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
 - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
 - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Vérzések:

- az agyában vagy a gerincoszlopában,
- a tüdejében.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Vérzés:
 - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*),
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eliquis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eliquis?

- A készítmény hatóanyaga az apixabán. 2,5 mg apixabán tablettánként.
- Egyéb összetevők:

- Tablettamag: **laktóz** (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát (E470b).
- Filmbevonat: **laktóz-monohidrát** (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Eliquis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Sárga, kerek (5,95 mm átmérőjű), egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” jelzéssel ellátott filmtabletta.

- 10 db, 20 db, 60 db, 168 db és 200 db filmtabletta dobozban lévő buboréksomagolásban.
- Kórházak számára forgalomban van 60 × 1 db és 100 × 1 db filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás is, kartondobozban.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

Betegeknek szóló információs kártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk

Az Eliquis csomagolása belsejében, a Betegtájékoztatóval együtt talál majd egy Betegeknek szóló információs kártyát is, vagy kezelőorvosa is adhat Önnek egy hasonló kártyát. A Betegeknek szóló információs kártya hasznos információkat tartalmaz, és figyelmezteti a többi orvost, hogy Ön Eliquis-t szed. **Ezt a kártyát mindig magánál kell tartania!**

1. Fogja meg a kártyát.
2. Válassza le az Ön nyelvén íródottat (ezt megkönnyítik a perforált szélek).
3. Töltse ki az alábbi részeket, vagy kérje meg erre kezelőorvosát:
 - Név:
 - Születési dátum:
 - Javallat:
 - Adagolás:mg naponta kétszer
 - Kezelőorvosa neve:
 - Kezelőorvosa telefonszáma:
4. Hajtsa össze a kártyát, és mindig tartsa magánál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Olaszország

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eliquis 5 mg filmtabletta apixabán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eliquis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eliquis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eliquis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eliquis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eliquis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az apixabán hatóanyagot tartalmazó Eliquis a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer segít a vérrögződés megelőzésben azáltal, hogy gátolja úgynevezett Xa faktort, amely a véralvadási folyamat egyik fontos eleme.

Az Eliquis-t felnőtteknél alkalmazzák

- szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő olyan betegeknél a szívben történő vérrögződés megelőzésére, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami sztrókhhoz (agy érkatasztrófa) vezet, vagy más szervekbe is juthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). A sztrók életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.
- az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdők ereiben lévő vérrögök (tüdőembólia) kezelésére, valamint az alsó végtagok és/vagy a tüdők ereiben történő, ismételt vérrögződés megelőzésére.

2. Tudnivalók az Eliquis szedése előtt

Ne szedje az Eliquis-t, ha:

- **allergiás** az apixabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **erősen vérzik;**
- ha **egyik szervében** olyan betegség van (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott** gyomor- vagy bélfekély, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**), ami növeli a súlyos vérzés kockázatát;
- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia);
- ha Ön **véralvadásgátló gyógyszereket kap** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelésre vált, egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be, vagy ha egy csövet be vezetnek be az érbe (katéteres abláció), amellyel a szabálytalan szívverést (szívritmuszavart) kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha fennáll Önnél az alábbi állapotok bármelyike:

- **a vérzés fokozott kockázata**, például:
 - **véralvadási zavarok**, beleértve a vérlemezék csökkent működését eredményező állapotokat;
 - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**;
 - 75 évnél idősebb életkor;
 - 60 kg vagy ennél kisebb testtömeg;
- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezélsben részesül**;
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**;
 - Ez a gyógyszer óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **szívbillentyű-protézissel** rendelkezik;
- ha kezelőorvosa azt állapítja meg, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy a tüdejében lévő vérrög eltávolítására más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek.

Az Eliquis fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Ha műtetre vagy olyan beavatkozásra van szükség Önnél, ami vérzést okozhat, kezelőorvosa arra kérheti, hogy egy rövid időre átmenetileg hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését. Ha nem biztos benne, hogy a beavatkozás okozhat-e vérzést, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Eliquis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek fokozhatják, míg mások csökkenthetik az Eliquis hatását. Orvosa fogja eldönteni, hogy ezen gyógyszerek szedése mellett kezelje-e Önt Eliquis-szel, és hogy az Ön kezelése milyen szoros ellenőrzést igényel.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják az Eliquis hatását és növelhetik a nem kívánt vérzés kockázatát:

- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek** (például ketokonazol, stb.);
- **HIV/AIDS kezelésére alkalmazott egyes vírusellenes szerek** (például ritonavir);
- egyéb, **véralvadásgátló gyógyszerek** (például enoxaparin, stb.);
- **gyulladáscsökkentő** vagy **fájdalomcsillapító** gyógyszerek (pl. acetilszalicilsav vagy naproxén). Különösen akkor, ha Ön 75 évnél idősebb és acetilszalicilsavat szed, Önnél nagyobb lehet a vérzés lehetősége;
- **magas vérnyomásra vagy szívproblémákra szedett gyógyszerek** (például diltiazem);
- **szelektív szerotonin-visszavétel gátlóknak vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlóknak nevezett antidepresszáns gyógyszerek.**

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Eliquis vérrögeképződést gátló hatását:

- **epilepszia kezelésére vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (például fenitoin, stb.);
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére használt gyógynövény tartalmú készítmény);
- **tuberkulózis vagy egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (például rifampicin).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az Eliquis terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, nem szedheti ezt a gyógyszert. Ha Ön a gyógyszer szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.**

Nem ismert, hogy az Eliquis kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mielőtt szoptatás alatt elkezdené szedni az Eliquis-t, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet, akik tanácsot adnak a szoptatás felfüggesztését, illetve a gyógyszer szedésének megkezdést/abbahagyását illetően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem mutatták ki, hogy az Eliquis rontja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Eliquis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Adagolás

A tablettát vízzel kell lenyelni. Az Eliquis bevehető étellel vagy anélkül is.

A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg a tablettákat minden nap ugyanabban az időpontban bevenni.

Ha Önnek nehezebb esik a tabletták egészben történő lenyelése, beszéljen kezelőorvosával arról, milyen egyéb módon veheti be az Eliquis-t. A tablettát közvetlenül a bevétel előtt porrá lehet törni, majd belekeverni vízbe, 5%-os cukoroldatba, almalebe vagy almapürébe.

Útmutató a tabletták porrá töréséhez:

- A tablettákat mozsárban, mozsártörő használatával törje porrá.
- Az így keletkezett port óvatosan tegye át egy megfelelő pohárba, majd keverjen hozzá kismennyiségű (kb. 30 ml, vagyis 2 evőkanálnyi) vizet vagy a fent leírt folyadékok valamelyikét, így egy keveréket kap.
- Igya meg a keveréket.
- Öblítse le a tabletták összetörésére használt mozsárt és mozsártörőt, valamint a poharat egy kis mennyiségű (kb. 30 ml) vízzel vagy a fenti folyadékok valamelyikével, és ezt az öblítéshez használt folyadékot is igya meg.

Ha szükséges, kezelőorvosa beadhatja a porrá tört Eliquis tablettát oly módon is, hogy 60 ml vízbe vagy 5%-os cukoroldatba keveri bele, majd a keveréket gyomorszondán (az orrán keresztül a gyomrába levezetett csövön) át adja be Önnek.

Az Eliquis-t az alábbi javaslat szerint szedje:

A szívben történő vérrögképződés megelőzésére szívritmuszavarban szenvedő olyan betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van.

A javasolt adag naponta kétszer **egy 5 mg-os** Eliquis tablettá.

A javasolt adag naponta kétszer **egy 2,5 mg-os Eliquis tableta**, ha:

- **súlyosan lecsökkent a veseműködése;**
- **az alábbiak közül kettő vagy több igaz Önre:**
 - ha a vérvizsgálati eredményei rossz veseműködésre utalnak (a szérum kreatininszint 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) vagy magasabb);
 - ha Ön 80 éves vagy idősebb;
 - ha a testtömege 60 kg vagy kevesebb.

A javasolt adag naponta kétszer egy tableta, például egy reggel és egy este.
Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi ideig kell folytassa a kezelést.

Az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögök és a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelése

A javasolt adag naponta kétszer **két 5 mg-os Eliquis tableta** az első 7 napon, például kettő reggel és kettő este.

Hét nap után a javasolt adag naponta kétszer **egy 5 mg-os Eliquis tableta**, például egy reggel és egy este.

Ismételt vérrögeképződés megelőzésére a 6 hónapig tartó kezelés befejezése után

A javasolt adag naponta kétszer **egy 2,5 mg-os Eliquis tableta**, például egy reggel és egy este.

Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Lehet, hogy kezelőorvosa az alábbiak szerint megváltoztatja a véralvadásgátló kezelését:

- *Eliquis-ről véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
Hagyja abba az Eliquis szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.
- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Eliquis-re történő átállás*
Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az Eliquis-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.
- *A K-vitamin antagonistá tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Eliquis-re*
Hagyja abba a K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az Eliquis-t.
- *Eliquis-ről K-vitamin antagonistá tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*
Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az Eliquis szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az Eliquis szedését.

Kardioverzióban részesülő betegek

Ha szívritmuszavarát a kardioverzió nevű eljárással kell helyreállítani, vegye be a gyógyszert azokban az időpontokban, amikor kezelőorvosa mondja, hogy megelőzze a vérrögök kialakulását az agyi vérereiben és a szervezetében lévő az egyéb testi ereiben.

Ha az előírtnál több Eliquis-t vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az előírtnál nagyobb adag Eliquis-t vett be! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tableta!

Ha a javasoltnál több Eliquis-t vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a vérzés kockázata. Vérzés esetén sebészeti beavatkozásra, vérátömlesztésre vagy a Xa faktor-ellenes aktivitás visszafordítására képes egyéb kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni az Eliquis-t

- Vegye be az adagot, amint eszébe jut:
 - az Eliquis következő adagját vegye be a szokásos időpontban,
 - majd folytassa a tableta szedését a korábbiak szerint.

Ha nem biztos benne, mit kell tennie, vagy egynél több adagot hagyott ki, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyja az Eliquis szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögzépződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer leggyakrabban jelentkező általános mellékhatása a vérzés, amely életveszélyes lehet, és azonnali orvosi segítséget igényel.

Az alábbi mellékhatások ismertek, ha az Eliquis-t olyan, szívritmuszavarban szenvedő betegként szedi a szívben történő vérrögzépződés megelőzésére, akinek legalább egy, további kockázati tényezője is van.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérzések, köztük:
 - a szemben,
 - a gyomrában vagy belében,
 - a végbeléből,
 - vér a vizeletben,
 - az orrából,
 - az ínyéből,
 - véraláfutás és duzzanat.
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- Hányinger
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérzések:
 - az agyában vagy a gerincoszlopában,
 - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
 - a hasüregében vagy a hüvelyéből,
 - élénk/piros vér a székletében,
 - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szívárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás),
 - az aranyérből,
 - a székletben vagy a vizeletben, amelyeket vizsgálatokkal mutatnak ki.
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögzépződést)
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,

- bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
- a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.
- Bőrkiütés
- Viszketés
- Hajhullás
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérzés:
 - a tüdejében vagy a torkában,
 - a hasürege mögött lévő területre,
 - az izomban.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

Az alábbi mellékhatások ismertek, ha az Eliquis-t az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögök és a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére vagy azok ismételt kialakulásának megelőzésére szedi.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Vérzés, köztük:
 - az orrából,
 - az ínyéből,
 - véres vizelet,
 - véraláfutás és duzzanat,
 - a gyomrában, a beleiben, a végbeléből,
 - a szájában,
 - a hüvelyéből.
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögek képződését)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT) vagy alanin-aminotranszferázszint (ALAT).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- Vérzés:
 - a szemben,
 - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
 - élénk/piros vér a székletben,
 - a székletben vagy a vérben vért kimutató vizsgálatok,
 - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladákozó seb) vagy egy injekció beadási helyén,
 - az aranyérből,
 - az izomban.
- Viszketés
- Hajhullás

- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
 - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
 - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Vérzés:

- az agyában vagy a gerincoszlopában,
- a tüdejében.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Vérzés:
 - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*),
- A véregek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eliquis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eliquis?

- A készítmény hatóanyaga az apixabán. 5 mg apixabán tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: **laktóz** (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát (E470b).
 - Filmbevonat: **laktóz-monohidrát** (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, vörös vas-oxid (E172).

Milyen az Eliquis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Rózsaszín, ovális (9,73 mm × 5,16 mm), egyik oldalán „894”, másik oldalán „5” jelzéssel ellátott filmtabletta.

- 14 db, 20 db, 28 db, 56 db, 60 db, 168 db és 200 db filmtabletta dobozban lévő buboréksomagolásban.
- Kórházak számára forgalomban van 100 × 1 db filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás is, kartondobozban.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

Betegeknek szóló információs kártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk

Az Eliquis csomagolása belsejében, a Betegtájékoztatóval együtt talál majd egy Betegeknek szóló információs kártyát is, vagy kezelőorvosa is adhat Önnek egy hasonló kártyát.

A Betegeknek szóló információs kártya hasznos információkat tartalmaz, és figyelmezteti a többi orvost, hogy Ön Eliquis-t szed. **Ezt a kártyát mindig magánál kell tartania!**

1. Fogja meg a kártyát.
2. Válassza le az Ön nyelvén íródottat (ezt megkönnyítik a perforált szélek).
3. Töltse ki az alábbi részeket, vagy kérje meg erre kezelőorvosát:
 - Név:
 - Születési dátum:
 - Javallat:
 - Adagolás: mg naponta kétszer
 - Kezelőorvosa neve:
 - Kezelőorvosa telefonszáma:
4. Hajtsa össze a kártyát, és mindig tartsa magánál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Olaszország

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az apixabánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján, beleértve pozitív dechallenge-t (gyógyszer alkalmazásának megvonásával megszűnt a mellékhatás) mutató, 2 hét vagy annál kevesebb idő elteltével kezdődő eseteket, a PRAC úgy véli, hogy az apixabán és a cutan vasculitis közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a megállapításra jutott, hogy az apixabánt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően ki kell egészíteni.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az apixabánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az apixabán hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.