

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

51,97 mg laktózt tartalmaz 2,5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Sárga, kerek, körülbelül 6,00 mm átmérőjű, bikonvex filmtabletta, egyik oldalán „IU1” mélynyomással, másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézisműtéten 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 térdprotézisműtét

Az apixaban ajánlott adagja naponta kétszer 2,5 mg szájon át. 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.

Térdprotézisműtéten áteső betegek

A kezelés javasolt időtartama 10-14 nap.

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

Az apixaban javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át szedve.

Dóziscsökkentés

Az olyan, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknél az alábbi jellemzők közül legalább 2 megtalálható, az apixaban javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át bevéve: életkor ≥ 80 év, testtömeg ≤ 60 kg vagy a szérumkreatinin-szint $\geq 1,5$ 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 apixaban javasolt adagja akut mélyvénás thrombosis kezelésére és pulmonalis embolia kezelésére az első 7 nap naponta kétszer 10 mg szájon át bevéve, 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 tényezőkön (pl. nemrégiben lezajlott műtét, trauma, immobilizáció) kell alapulnia.

Az ismételt MVT és a PE megelőzése esetén az apixaban 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 apixabannal 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 kétszer 10 mg az első 7 nap	20 mg
	utána naponta kétszer 5 mg	10 mg
Az ismételt MVT és/vagy PE megelőzése az MVT vagy a PE 6 hónapig tartó kezelésének befejezése után	naponta kétszer 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 Apixaban Accord-ot, majd a napi kétszeri szedést a korábbiaknak megfelelően kell folytatni.

Átállítás

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

Átállítás K-vitaminantagonista-kezelésről Apixaban Accord-ra

Amikor a betegeket K-vitaminantagonista-kezelésről Apixaban Accord-ra állítják át, akkor abba kell hagyni a warfarin- vagy más K-vitaminantagonista-kezelést, és az Apixaban Accord-ot akkor kell elkezdni, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) < 2 .

Átállítás Apixaban Accord-ról K-vitaminantagonista-kezelésre

Amikor a betegeket Apixaban Accord-ról K-vitaminantagonista-kezelésre állítják át, akkor a K-vitaminantagonista-kezelés elkezdése után legalább 2 napig folytatni kell az Apixaban Accord adását. Az Apixaban Accord- és a K-vitaminantagonista-kezelés 2 napos egyidejű alkalmazása után az

Apixaban Accord következő, tervezett dózisa előtt meg kell mérni az INR-értéket. Az Apixaban Accord- és K-vitaminantagonista-kezelés egyidejű alkalmazását addig kell folytatni, amíg az $INR \geq 2$.

Idősek

VTEp és VTEt esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció esetén 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 térdprotézisműtét 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 szérumkreatinin-szintjük $\geq 1,5$ 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 súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) az alábbi ajánlások vonatkoznak (lásd 4.4 és 5.2 pont):

- vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézisműtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabant 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 apixaban-dózist kell kapniuk.

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

Májkárosodás

Az Apixaban Accord 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, a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz [ALAT])/glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, angolszász nyelvterületen 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 Apixaban Accord-ot ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Apixaban Accord-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg

VTEp és VTEt esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Nem

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Katéteres ablációban részesülő betegek (NVAF)

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

Kardioverzióban részesülő betegek

Az apixaban-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 komputertomográfiás [CT] képalkotás) alkalmazását kardioverzió előtt, összhangban a megalapozott egészségügyi irányelvekkel.

Az apixaban-kezelést 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 apixabanra 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 apixabant 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 apixabant. A kezelés megkezdésére és a kezelés időtartamára vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a kardioverzió áteső betegek antikoagulációs kezelésének megalapozott irányelveinek ajánlásait.

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

Korlátozottak a rendelkezésre álló tapasztalatok az apixaban NVAF betegek kezelésében ajánlott dózisiról 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 Apixaban Accord biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A thromboembolia megelőzésével kapcsolatos jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Apixaban Accord-et étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

Az olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a filmtablettát egészben, az Apixaban Accord filmtablettát 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 Apixaban Accord filmtablettát 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 Apixaban Accord filmtabletta vízben, 5%-os glükózoldatban, almalében és almapürében legfeljebb 4 órán keresztül stabil.

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).
- Lézió vagy olyan állapot, mely a nagyfokú vérzés jelentős rizikófaktorának tekinthető. Ide tartozhat az aktuálisan fennálló vagy nemrégiben lezajlott gastrointestinalis fekély, a vérzés magasabb kockázatával járó malignus daganatok fennállása, friss agyi vagy gerinc sérülés, 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 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, illetve 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 apixabant szedő betegeknél gondosan figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Óvatos alkalmazása ajánlott fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Súlyos vérzés jelentkezésekor az apixaban alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 és 4.9 pont).

Bár az apixaban-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását, azokban a kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segíthet információt nyújtani a klinikai döntéshoz, 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 apixaban Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására.

Kölcsönhatás a haemostasis befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

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

Az apixaban és a thrombocyta-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 gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel kezelik, beleértve az acetilszalicilsavat is.

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

A pitvarfibrillációban és olyan állapotokban szenvedő betegeknél, akiknél ez egy- vagy kétféle hatóanyagból álló kombinált thrombocyta-aggregáció gátló kezelést tesz indokolttá, ennek a kezelésnek az apixabannal 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 apixabant kapó betegeknek az évenkénti 1,8%-ról évenként 3,4%-ra növelte a nagyfokú vérzés kockázatát, a warfarint kapó betegeknek az évenkénti 2,7%-ról évenként 4,6%-ra növelte a vérzés kockázatát. Ebben a klinikai vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott kettős thrombocyta-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 (apixaban 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 apixabannal kezelt betegeknek (lásd 5.1 pont).

Egy nagy kockázatú poszt akut coronaria szindrómás betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, ahol a betegeket többszörös cardialis és nem cardialis kísérőbetegségek jellemezték, és acetilszalicilsavat vagy acetilszalicilsav és klopido-rel kombinációt kaptak, az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) definíciója szerinti nagyfokú vérzés kockázatának jelentős emelkedéséről számoltak be az apixaban esetén (5,13% évente) a placebohoz képest (2,04% évente).

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

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

Billentyűprotézises betegek

Az apixaban biztonságosságát és hatásosságát billentyűprotézises, pitvarfibrilláló vagy nem pitvarfibrilláló betegeknek nem vizsgálták. Ezért az apixaban alkalmazása ebben az esetben nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az apixaban, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknek, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknek (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 apixaban 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 apixaban 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 apixaban-kezelést 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 betegeknek nincs szükség az apixaban-kezelés megszakítására (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

A kezelés átmeneti felfüggesztése

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

Spinalis/epiduralis anaesthesia vagy punctio

Neuraxialis anaesthesia (spinalis/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 paralyssal 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 apixaban 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 jeleket és tüneteket (pl. az alsó végtagok zsibbadása vagy gyengesége, bél- vagy húgyhólyag dysfunctio). Neurológiai károsodás detektálása esetén a diagnózis sürgős felállítása és kezelés szükséges. Neuroaxialis beavatkozás előtt az antikoagulált betegeknél vagy a thromboprophylaxis céljából antikoagulálандó betegeknél az orvosnak mérlegelnie kell a potenciális előnyöket a kockázatokkal szemben.

Nincs az apixaban alkalmazásával a tartós intrathecalis vagy epiduralis katétert viselő betegeknél szerzett klinikai tapasztalat. Abban az esetben, ha ilyenre van szükség, akkor az apixaban általános farmakokinetikai jellemzői alapján egy 20-30 órás időtartamnak (azaz a felezési idő kétszeresének) el kell telnie az apixaban utolsó dózisa, és a katéter kihúzása között, és legalább egy adagot ki kell hagyni a katéter kihúzása előtt. Az apixaban 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 apixabant 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 apixaban nem javasolt a nem frakcionált heparin alternatívjaként, mivel az apixaban biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív tumoros betegek

Aktív tumoros betegek esetében magas lehet mind a vénás thromboembolia, mind a vérzéses események kockázata. Ha az MVT vagy a PE kezelésére apixaban 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 apixaban plazmakoncentrációja megemelkedett a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), ami megnövekedett vérzési kockázathoz vezethet. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézisműtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabant 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 súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), és azoknak a betegeknél, akiknek a szérumkreatinin-szintje $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, kisebb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Nincs klinikai tapasztalat az olyan betegekkel, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy dialíziskezelés alatt állnak, ezért az apixaban ezeknél a betegeknek 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 betegeknek az apixaban és acetilszalicilsav kombinációját óvatosan kell alkalmazni.

Testtömeg

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

Májkárosodás

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

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

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (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 (GPT/GOT 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 apixabant ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixaban-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Kölcsönhatás a citokróm P4503A4-et (CYP3A4) és a P-glikoproteint (P-gp) egyaránt gátló inhibitorokkal

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

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

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

Azoknál a betegeknek, 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 térdprotézisműtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknek, és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére az apixabant óvatosan kell alkalmazni;
- az MVT kezelésére és a pulmonalis embolia kezelésére az apixaban alkalmazása nem javasolt, mivel a hatásosság romolhat.

Csípőtáji törés műtéti kezelése

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

Laboratóriumi paraméterek

A véralvadási vizsgálatokat – pl. prothrombinidő (PI), INR és aktivált parciális thromboplastinidő (aPTI) – az apixaban 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 Apixaban Accord 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 filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4- és P-gp-inhibitorok

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

Az apixaban 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 azoltípusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itraconazol, 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 apixaban plazmakoncentrációját. Nincs szükség az apixaban dózismódosítására a CYP3A4 és a P-gp nem erős induktoraival 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 apixaban 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 apixaban 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 apixaban átlagos AUC-értékének 1,6-szeres, a C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedését idézte elő.

CYP3A4- és P-gp-induktorok

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

Az apixaban 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-aggregatio gátlók, SSRI-k, SNRI-k és nem-szteroid gyulladáscsökkentők

A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végzett egyidejű kezelés ellenjavallt, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezelésről állítják át egy másikra, illetve 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) apixabannal (5 mg egyszeri adag) történő kombinált alkalmazása után az anti-Xa faktor aktivitására gyakorolt additív hatást figyeltek meg.

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

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

A P-gp-t gátló naproxén (500 mg) alkalmazása az apixaban átlagos AUC-értékének 1,5-szeres, illetve C_{max} -értékének 1,6-szeres növekedéséhez vezetett. A véralvadási vizsgálatok eredményei ennek megfelelő növekedést mutattak az apixaban esetében. Az apixaban és naproxén együttes alkalmazása esetén nem figyeltek meg változást anaproxén 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 apixaban együttes adása esetén. Az apixabant óvatosan kell alkalmazni, ha SSRI-kel vagy SNRI-kel, 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, dextrán és szulfinpirazon) vagy thrombolyticus szerekkel. Mivel az ilyen gyógyszerek megnövelik a vérzés kockázatát, ezeknek a gyógyszereknek apixabannal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések

Az apixaban atenolollal vagy famotidinnel történő együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat. 10 mg apixaban 100 mg atenolollal való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az apixaban farmakokinetikai jellemzőire. A két gyógyszer együttes adása után az apixaban átlagos AUC-értéke 15%-kal, a C_{max} -értéke 18%-kal csökkent a külön-külön történő alkalmazáshoz képest. 10 mg apixaban 40 mg famotidinnel való együttes alkalmazása nem volt hatással az apixaban AUC- és C_{max} -értékeire.

Az apixaban hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatokban az apixaban 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 apixaban 20 μM -os koncentrációig nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, illetve a CYP3A4/5 enzimeket. Következésképpen nem várható, hogy az apixaban megváltoztatja azoknak az együttesen alkalmazott gyógyszereknek a metabolikus clearance-ét, melyeket a fenti enzimek metabolizálnak. Az apixaban nem gátolja jelentős mértékben a P-gp-t.

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

Digoxin

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

Naproxén

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

Atenolol

Az apixaban (egyszeri 10 mg-os dózis) és egy gyakran alkalmazott béta-blokkoló, az atenolol (egyszeri 100 mg-os dózis) együttes alkalmazása nem változtatta meg az atenolol farmakokinetikáját.

Aktivált szén

Az aktivált szén adása csökkenti az apixaban-expozíciót (lásd 4.9 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

El kell dönten, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, vagy tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Apixabannal 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 Apixaban Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az apixaban biztonságosságát 7 III. fázisú 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 összexpozícióval (lásd 5.1 pont).

Gyakori mellékhatás volt a vérzés, suffusio, epistaxis és haematoma (a mellékhatásprofil és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

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

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

A VTET vizsgálatokban az apixaban mellett a vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 15,6% volt az apixabant enoxaparinnal/warfarinnal összehasonlító vizsgálatban, és 13,3% volt az apixabant 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 gyakoriság 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 térdprotézisműtéten 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*
Angiooedema	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
Hypotensio (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Intraabdominalis vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem ismert

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térddprotézisműtéten 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>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
Szájúregi vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Rectalis vérzés, ínyvérzés	Ritka	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Nem ismert	Ritka	Nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>			
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett glutamát- oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett szérumalkikusfoszfátáz- szint, emelkedett szérumbilirubin- szint	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Emelkedett gamma-glutamil- transzferáz-szint	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett glutamát-piruvát- transzamináz-szint	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>			
Pozitív occult vér teszt	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézisműtéten 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 haematomát, a sebvérzést, a haematomát az érpunkció helyén és a vérzést a katéter bevezetésének a helyén is), sebváladékozás, vérzés az incisio helyén (beleértve a haematomát 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 apixaban alkalmazása bármilyen szövetből vagy szervből eredő occult vagy nyilvánvaló vérzés fokozott kockázatával társulhat, ami posthaemorrhagiás anaemiát eredményezhet. A jelek 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 apixaban túlادagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzéses 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 transzfúzióját vagy az Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását.

Egészséges egyénekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban, amelyekben naponta maximum 50 mg apixabant 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 órával egy 20 mg-os apixaban dózis bevétele után az aktivált szén adása az apixaban átlagos AUC-értékét 50%-kal, 6 órával a 20 mg-os apixaban dózis bevétele után 27%-kal csökkentette, és nem volt hatással a C_{max} -ra. Az apixaban átlagos felezési ideje az önmagában adott apixaban esetén észlelt 13,4 órától 5,3 órára csökkent, ha az aktivált szenet 2 órával az apixaban után

adták, illetve 4,9 órára csökkent, ha az aktivált szén 6 órával az apixaban után adták. Így az aktivált szén alkalmazása az apixaban túladagolásának vagy véletlen lenyelésének kezelése esetén hasznos lehet.

Ha életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt szükség van az antikoagulálás reverziójára, rendelkezésre áll egy szer az Xa faktor-inhibitorok aktivitásának visszafordítására (lásd 4.4 pont). Prothrombin komplex koncentrátumok (PCC-k) vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Az apixaban 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 apixabannal kezelt betegek vérzésének leállítására adott 4 faktorú PCC készítmények alkalmazására vonatkozóan. Jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabant 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 apixaban egyszeri, 5 mg-os adagjának szájon át történő alkalmazása esetén a haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixaban AUC-értékét végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedőknél. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixaban-túladagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

Az apixaban farmakodinámiás hatásai a hatásmechanizmusával (Xa faktor gátlása) vannak összhangban. A Xa faktor gátlásának eredményeképpen az apixaban 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 apixaban farmakodinámiás hatásának értékelésére. A thrombinképződési tesztben az apixaban csökkentette az endogén thrombinpotenciált, amely humán plazmában a thrombinképződés mutatója.

Az apixaban Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes teszt esetén is jelentkezhet, bár az eredmények tesztenként 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 apixaban plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixaban plazma csúcskoncentrációjának

időpontjában éri el. Az apixaban plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti összefüggés az apixaban széles dózistartományában megközelítőleg lineáris.

Az alábbi 3. táblázat a dinamikus egyensúlyi állapotban várható apixaban-koncentrációt és Xa faktor-ellenes aktivitást mutatja az egyes indikációkban. Azoknál a betegeknél, akik az apixabant elektív csípő- vagy térdprotézisműtét utáni VTE megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb, mint 1,6-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik az apixabant 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 apixabant 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 apixaban-koncentráció és Xa faktor-ellenes aktivitás

aktivitás	apixaban C _{max} (ng/ml)	apixaban C _{min} (ng/ml)	az apixaban maximális Xa faktor-ellenes aktivitása (NE/ml)	az apixaban minimális Xa faktor-ellenes aktivitása (NE/ml)
	medián [5; 95 percentilis]			
VTE prevenciója: elektív csípő- vagy térdprotézisműtét				
2,5 mg naponta kétszer	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése: NVPF				
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]
Az MVT kezelése, a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt)				
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 apixaban-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-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 térdprotézisműtét

Az apixaban klinikai programot úgy tervezték meg, hogy a csípő-, illetve térdprotézisműtéten áteső betegek széles körében kimutassa az apixabannak a vénás thromboembolia megelőzése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát. Két kulcsfontosságú (pivótális), kettős vak, több országra kiterjedő klinikai vizsgálatba összesen 8464 beteget randomizáltak, hogy

összehasonlítsák a naponta kétszer, szájon át adott 2,5 mg apixabant (4236 beteg) és a naponta egyszer adott 40 mg enoxaparin (4228 beteg). A vizsgálatban részt vevők között 1262 beteg (közülük 618 az apixaban-csoportban) volt 75 évnél idősebb, 1004 beteg (közülük 499 az apixaban-csoportban) alacsony testtömegű (≤ 60 kg), 1495 beteg (közülük 743 az apixaban-csoportban) BMI-értéke volt ≥ 33 kg/m², és 415 betegnek (közülük 203 az apixaban-csoportban) volt közepesen súlyos vesekárosodása.

Az ADVANCE-3 vizsgálatban 5407, elektív csípőprotézis-műtéten, míg az ADVANCE-2 vizsgálatban 3057, elektív térdprotézisműtéten áteső beteg vett részt. A betegek vagy naponta kétszer szájon át 2,5 mg apixabant vagy naponta egyszer 40 mg subcutan adott enoxaparin kaptak. Az első adag apixabant 12-24 órával a műtét után adták be, míg az enoxaparin-kezelést 9-15 órával a műtétet megelőzően kezdték meg. Mind az apixaban-, 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 apixaban statisztikailag jelentősebb reduktív hatást ért el az enoxaparinral 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 térdprotézisműtéten átesett betegek esetében (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Kulcsfontosságú (pivotális) III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó hatásossági eredmények

Vizsgálat	ADVANCE-3 (csípő)			ADVANCE-2 (térd)		
Kezelés	Apixaban	Enoxaparin	p-érték	Apixaban	Enoxaparin	p-érték
Dózis	2,5 mg <i>per</i> os	40 mg sc. naponta		2,5 mg <i>per</i> os naponta	40 mg sc. naponta	
A kezelés időtartama	naponta kétszer 35 $\pm$ 3 nap	egyszer 35 $\pm$ 3 nap		kétszer 12 $\pm$ 2 nap	egyszer 12 $\pm$ 2 nap	
összes VTE/összhalálozás						
Események / betegek száma	27/1949	74/1917	< 0,000 1	147/976	243/997	<0,000 1
Eseményráta	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
Eseményráta	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 klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés (clinically relevant non-major – CRNM), illetve az összes vérzés] hasonló arányt mutatott a 2,5 mg apixabannal, illetve a 40 mg enoxaparinral kezelt betegek adatainak összehasonlítása során (lásd 5. táblázat). Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

5. táblázat: Kulcsfontosságú (pivotális) III. fázisú vizsgálatok vérzésekre vonatkozó eredményei*

	ADVANCE-3	ADVANCE-2
--	-----------	-----------

	Apixaban 2,5 mg <i>per os</i> naponta kétszer 35 ± 3 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 35 ± 3 nap	Apixaban 2,5 mg <i>per os</i> naponta kétszer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 12 ± 2 nap
Kezelték 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 apixaban (műtét után) beadását követő események.

A vérzés, az anaemia és a transzamináz-eltérések (pl. GPT-szint) összesített előfordulási gyakorisága számszerűen alacsonyabb volt az apixabannal kezelt betegeknél, mint a II. fázisú és III. fázisú vizsgálatokban enoxaparinnal kezelt, elektív csípő- és térdprotézisműtéten átesett betegeknél.

A térdprotézisműtét vizsgálatban a tervezett kezelési időszak alatt az apixaban-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 betegeknél

Összesen 23 799 beteget randomizáltak a klinikai programba (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA), közülük 11 927 beteget randomizáltak apixabanra. A programot úgy tervezték, hogy igazolja az apixaban hatásosságát és biztonságosságát a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója esetén az olyan nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, 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 ≥ 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) apixabannal 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 apixaban a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke prevenció (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 6. táblázat).

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

	Apixaban 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 betegeknek a terápiás tartományban (INR 2-3) eltöltött időtartam (time in therapeutic range – TTR) 66% volt.

Az apixaban a warfarinhoz képest a középső TTR különböző szintjein a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenését mutatta. A középsővel összhangban a TTR legmagasabb kvartilisában az apixaban 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 7. táblázat). Az INR monitorozásának javításával az apixaban warfarinhoz viszonyított, az ösztörtalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

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

	Apixaban N = 9,088 n (%/év)	Warfarin N = 9,052 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Vérzéses végpontok				
Nagyfokú*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 – 0,80)	<0,0001
Végzetes kimenetű	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 apixaban 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 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 apixaban 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-vitaminantagonista-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixaban- 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-vitaminantagonista-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-vitaminantagonista-kezelést (21,3%), nem lehetett megbízni abban, hogy a beteg betartja a K-vitamin-antagonista 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 apixaban és 1,3% volt az acetilszalicilsav esetén.

A vizsgálatban az apixaban 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

	Apixaban 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 apixaban és az acetilszalicilsav között (lásd 9. táblázat).

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

	Apixaban 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 apixabanra (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 apixaban 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 apixaban-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 apixaban 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 apixabannal 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 placebokaron.

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

Az apixaban és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az apixabannal 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 apixabannal 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 a 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 apixabanra 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 apixaban 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 apixaban-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 apixaban-csoportban (n = 753), és 6 (0,80%) stroke fordult elő a heparin- és/vagy K-vitaminantagonista-csoportban (n = 747; relatív kockázat 0,00, 95%-os CI: 0,00 – 0,64). Valamely okból elhalálozás az apixaban-csoportban 2 betegnél (0,27%) fordult elő, a heparin- és/vagy K-vitaminantagonista-csoportban pedig 1 betegnél (0,13%). Nem jelentettek szisztémás embóliás eseményt.

Az apixaban-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-vitaminantagonista-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 apixaban és a heparin- és/vagy K-vitaminantagonista-csoportban a kardioverzió esetén.

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

A klinikai programot (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) úgy tervezték, hogy igazolja az MVT és/vagy PE kezelésére adott apixaban 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* apixaban kezelésre, amit 6 hónapig naponta kétszer 5 mg *per os* apixaban követett, vagy pedig legalább 5 napig tartó (amíg az INR ≥ 2), naponta kétszer 1 mg/ttkg 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 apixabannal 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 apixabannal 0,79 (95%-os CI: 0,39 – 1,61) volt a relatív kockázat az enoxaparin/warfarin-kezeléshez képest.

A vizsgálatban kimutatták, hogy az apixaban 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

	Apixaban 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 összmortalitás	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 apixabannak 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 heparin-kezelés szerint – általában konzekvens volt.

Az elsődleges biztonságossági végpont a nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban az apixaban 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 AMPLIFYvizsgálat vérzési eredményei

	Apixaban 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 apixaban-csoportban, mint az enoxaparin/warfarin-csoportban. Igazolt, ISTH szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzés az apixabannal 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* apixaban-kezelésre, naponta kétszer 5 mg *per os* apixaban-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 apixaban 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

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Ismételt VTE vagy összmortalitás	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15 – ,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)

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
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 apixaban 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 apixaban dózis esetén sem különbözött statisztikailag a placebo esetén észlelttől. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nagyfokú + klinikailag jelentős, de nem nagyfokú (CRNM), továbbá a kisfokú és az összes vérzés előfordulási gyakorisága között a naponta kétszer 2,5 mg apixaban és a placebo terápiás csoportok között (lásd 13. táblázat).

13. táblázat: Az AMPLIFY-EXT vizsgálat vérzési eredményei

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 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 apixabannal kezelt betegek közül 1-nél (0,1%), a naponta kétszer 2,5 mg apixabannal kezelt betegek közül egyenél sem, a placebóval kezelt betegek közül pedig 1-nél (0,1%) fordult elő.

Gyermekek

Gyermekek és serdülők esetén nincs engedélyezett javallat (lásd 4.2 pont).

A VTE megelőzése akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) vagy lymphoblastos lymphomában (LL) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A PREVAPIX-ALL vizsgálatban összesen 512, ≥ 1 és < 18 év közötti életkorú, ALL-lel vagy LL-lel újonnan diagnosztizált, egy centrális vénás hozzáférést biztosító beültetett eszközön keresztül, aszparaginázt tartalmazó indukciós kemoterápiát kapó beteget randomizáltak 1:1 arányban, nyílt elrendezésben, thromboprofilaktikus kezelésre apixabannal vagy a szokásos ellátás szerint (szisztémás antikoaguláns-kezelés nélkül). Az apixabant fix dózisban, a testtömeghez igazított adagolási rend szerint kapták, amelyet úgy hoztak létre, hogy az a napi kétszer 2,5 mg-ot kapó felnőtteknél megfigyelt expozícióval hasonló expozíciót eredményezzen (lásd 14. táblázat). A vizsgálatban 2,5 mg-os és 0,5 mg-os tablettát vagy 0,4 mg/ml-es belsőleges oldatot alkalmaztak. Az expozíció medián időtartama az apixaban-karon 25 nap volt.

14. táblázat: Az apixaban adagolása a PREVAPIX-ALL vizsgálatban

Testtömegtartomány	Adagolási rend
6 – $< 10,5$ kg	0,5 mg naponta kétszer
10,5 – < 18 kg	1 mg naponta kétszer
18 – < 25 kg	1,5 mg naponta kétszer
25 – < 35 kg	2 mg naponta kétszer
≥ 35 kg	2,5 mg naponta kétszer

Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt, tünetekkel járó és tünetmentes, nem halálos mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, cerebrális vénás sinusthrombosis és vénás thromboemboliával összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Az elsődleges hatásossági végpont incidenciája 31 (12,1%) volt az apixaban-karon és 45 (17,6%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. A relatív kockázatsökkenés nem ért el szignifikáns szintet.

A biztonságossági végpontokat az ISTH kritériumai szerint ítélték meg. Az elsődleges biztonságossági végpont, a nagyfokú vérzés az egyes kezelési karokon a betegek 0,8%-ánál jelentkezett. CRNM vérzés 11 betegnél jelentkezett (4,3%) az apixaban-karon és 3 betegnél (1,2%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. A kezelési különbséghez hozzájáruló leggyakoribb CRNM vérzéses esemény enyhe vagy mérsékelt intenzitású epistaxis volt. Kisfokú vérzéses események 37 betegnél fordultak elő az apixaban-karon (14,5%) és 20 betegnél (7,8%) a szokásos ellátást alkalmazó karon.

A thromboembolia (TE) megelőzése veleszületett vagy szerzett szívbetegséggel élő gyermekeknél és serdülőknél

A SAXOPHONE egy 2:1 arányban randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, összehasonlító vizsgálat volt 28 nap – betöltött 18 év közötti életkorú, veleszületett vagy szerzett szívbetegségben szenvedő, antikoagulálást igénylő betegeknél. A betegek apixabant vagy a szokásos thromboprofilaktikus ellátást kapták egy K-vitamin-antagonistával vagy kis molekulatömegű heparinnal. Az apixabant fix dózisban, a testtömeghez igazított adagolási rend szerint kapták, amelyet úgy hoztak létre, hogy az a napi kétszer 5 mg-os adagot kapó felnőtteknél megfigyelt expozícióval hasonló expozíciót eredményezzen (lásd 15. táblázat). A vizsgálatban 5 mg-os és 0,5 mg-os tablettát vagy 0,4 mg/ml-es belsőleges oldatot alkalmaztak. Az expozíció átlagos időtartama az apixaban-karon 331 nap volt.

15. táblázat: Az apixaban adagolása a SAXOPHONE vizsgálatban

Testtömegtartomány	Adagolási rend
6 – < 9 kg	1 mg naponta kétszer
9 – < 12 kg	1,5 mg naponta kétszer
12 – < 18 kg	2 mg naponta kétszer

Testtömegtartomány	Adagolási rend
18 – < 25 kg	3 mg naponta kétszer
25 – < 35 kg	4 mg naponta kétszer
≥ 35 kg	5 mg naponta kétszer

Az elsődleges biztonságossági végpont, az ISTH által meghatározott, igazolt súlyos és CRNM vérzés összetett végpontja 126 beteg közül 1-nél (0,8%) fordult elő az apixaban-karon és 62 beteg közül 3-nál (4,8%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. A másodlagos biztonságossági végpontokat jelentő igazolt súlyos, CRNM és összes vérzéses események incidenciája hasonló volt a két kezelési karon. A nemkívánatos esemény, intolerancia vagy vérzés miatti kezelésleállítás másodlagos biztonságossági végpontot 7 alanyból (5,6%) jelentették az apixaban-karon és 1 alanyból (1,6%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. Egyik kar egyik betege sem tapasztalt thromboemboliás eseményt. Egyik kezelési karon sem fordult elő halálozás.

Ezt a vizsgálatot prospektíven tervezték meg a leíró hatásosság és biztonságosság tekintetében, mivel ebben a populációban a TE és vérzéses események incidenciája várhatóan alacsony. A TE események vizsgálatban megfigyelt alacsony incidenciája miatt végső előny/kockázat elemzést nem lehetett végezni.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az apixaban vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás thromboembolia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apixaban abszolút biohasznosulása 10 mg-os dózissal körülbelül 50%. Az apixaban 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 apixaban AUC- vagy C_{max} -értékeket. Az apixaban étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az apixaban 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 apixaban az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixaban-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 apixaban 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 apixaban 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 apixaban tabletta nasogastricus szondán át történő beadása után az expozíció hasonló volt olyan, más klinikai vizsgálatokban mért expozícióhoz, ahol egészséges alanyok egy 5 mg-os apixaban tablettát kaptak szájon át.

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

Eloszlás

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

hozzávetőlegesen 21 liter.

Biotranszformáció és elimináció

Az apixaban több útvonalon keresztül eliminálódik. Emberek esetén a bejuttatott apixaban dózis mintegy 25%-a volt visszanyerhető metabolitok formájában, melynek nagyobbik hányada a székletből volt visszanyerhető. Az apixaban 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 apixaban 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 apixaban főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixaban a legfontosabb, hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixaban szubsztátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Idősek

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

Vesekárosodás

A vesekárosodás nem volt hatással az apixaban csúcskoncentrációjára. A vesefunkció kreatinin-clearance-szel mért csökkenésével összefüggő, megnövekedett apixaban-expozíciót figyeltek meg. A normál kreatinin-clearance-ű betegekhez képest az apixaban 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 apixaban plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közti összefüggésre.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél az apixaban AUC-értéke a normál veseműködésű egyéneknél megfigyeltekhez képest 36%-kal nőtt, amikor közvetlenül haemodialysis után egyszeri 5 mg apixaban adagot alkalmaztak. Az apixaban egyszeri, 5 mg-os adagjának alkalmazása után két órával megkezdett haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixaban AUC-értékét ezeknél a végstádiumú vesebetegeknél, ami az apixaban esetében 18 ml/perc dialysis-clearance-nek felel meg. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixaban-túlادagolás 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 dózisú 5 mg apixaban farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknel. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel hasonló volt.

Nemek közötti különbségek

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

Etnikai hovatartozás és rassz

Az I. fázisú vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixaban farmakokinetikájában a fehérbőrű/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afroamerikai alanyok között. Egy apixabant kapó betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei általánosságban azonosak voltak az I. fázisú vizsgálat eredményeivel.

Testtömeg

A 65-85 kg testtömegű betegeknel tapasztalt apixaban-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 apixaban 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 apixaban plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitása közötti kapcsolat legjobban egy lineáris modellel írható le. A betegeknel 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 apixaban 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 extrapoláláskor 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
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz
laktóz-monohidrát
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

PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 és 200 db filmtablettával.

Adagonként perforált PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 100 × 1 és 168 × 1 db filmtablettával.

HDPE tartály polipropilén gyermekzárral/folytonosan menetes lezárással, 60, 100, 168, 180, 200 és 1000 db filmtablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. július 23

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

103,95 mg laktózt tartalmaz 5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Rózsaszín, ovális, körülbelül 9,8 mm hosszú és 5,2 mm széles, bikonvex filmtabletta, egyik oldalán „IU2” mélynyomással, másik oldala sima.

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 apixaban javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át szedve.

Dóziscsökkentés

Az olyan, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknél az alábbi jellemzők közül legalább 2 megtalálható, az apixaban javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át bevéve: életkor $\geq$ 80 év, testtömeg $\leq$ 60 kg vagy a szérumkreatinin-szint $\geq$ 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 apixaban javasolt adagja akut mélyvénás thrombosis kezelésére és pulmonalis embolia kezelésére az első 7 nap naponta kétszer 10 mg szájon át bevéve, 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 tényezőkön (pl. nemrégiben lezajlott műtét, trauma, immobilizáció) kell alapulnia.

Az ismételt MVT és a PE megelőzése esetén az apixaban 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 apixabannal 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 kétszer 10 mg az első 7 nap	20 mg
	utána naponta kétszer 5 mg	10 mg
Az ismételt MVT és/vagy PE megelőzése az MVT vagy a PE 6 hónapig tartó kezelésének befejezése után	naponta kétszer 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 Apixaban Accord-ot, majd a napi kétszeri szedést a korábbiaknak megfelelően kell folytatnia.

Átállítás

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

Átállítás K-vitaminantagonista-kezelésről Apixaban Accord-ra

Amikor a betegeket K-vitaminantagonista-kezelésről Apixaban Accord-ra állítják át, akkor abba kell hagyni a warfarin- vagy más K-vitaminantagonista-kezelést, és az Apixaban Accord-ot akkor kell elkezdni, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) < 2.

Átállítás Apixaban Accord-ról K-vitaminantagonista-kezelésre

Amikor a betegeket Apixaban Accord-ról K-vitaminantagonista-kezelésre állítják át, akkor a K-vitaminantagonista-kezelés elkezdése után legalább 2 napig folytatni kell az Apixaban Accord adását. Az Apixaban Accord és a K-vitaminantagonista-kezelés 2 napos egyidejű alkalmazása után az Apixaban Accord következő, tervezett dózisa előtt meg kell mérni az INR-értéket. Az Apixaban Accord- és K-vitaminantagonista-kezelés egyidejű alkalmazását addig kell folytatni, amíg az INR $\geq 2,0$.

Idősek

VTET esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

NVPF esetén 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 szérum kreatinin-szintjük $\geq 1,5$ 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 súlyos vesekárosodásban szenvedő 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 apixabant óvatosan kell alkalmazni;

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

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

Májkárosodás

Az Apixaban Accord 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, a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz [ALAT])/glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, angolszász nyelvterületen 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 Apixaban Accord-ot ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Apixaban Accord elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg

VTET esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Nem

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Katéteres ablációban részesülő betegek (NVAF)

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

Kardioverzióban részesülő betegek

Az apixaban-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 komputertomográfiás [CT] képalkotás) alkalmazását kardioverzió előtt, összhangban a megalapozott egészségügyi irányelvekkel.

Az apixaban-kezelést 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 apixabanra 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 apixabant 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 apixabant. A kezelés megkezdésére és a kezelés időtartamára vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a kardioverzió áteső betegek antikoagulációs kezelésének megalapozott irányelveinek ajánlásait.

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

Korlátozottak a rendelkezésre álló tapasztalatok az apixaban NVAF betegek kezelésében ajánlott dózisáról 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 Apixaban Accord biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A thromboembolia megelőzésével kapcsolatos jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Apixaban Accord-ot étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

Az olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a filmtablettát egészben, az Apixaban Accord filmtablettát 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 Apixaban Accord filmtablettát 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 Apixaban Accord filmtabletta 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 olyan 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 gerinc sérülés, 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 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, illetve 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 apixaban szedő betegeknél gondosan figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Óvatos alkalmazása ajánlott fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Súlyos vérzés jelentkezésekor az apixaban alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 és 4.9 pont).

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

Rendelkezésre áll egy szer az apixaban 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 apixaban és a thrombocytá-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 gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel kezelik, beleértve az acetilszalicilsavat is.

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

A pitvarfibrillációban és olyan állapotokban szenvedő betegeknél, akiknél ez egy- vagy kétféle hatóanyagból álló kombinált thrombocytá-aggregáció gátló kezelést tesz indokolttá, ennek a kezelésnek az Apixaban Accord-dal 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 apixaban kapó betegeknél az évenkénti 1,8%-ról évenként 3,4%-ra növelte a nagyfokú vérzés kockázatát, a warfarin kapó betegeknél az évenkénti 2,7%-ról évenként 4,6%-ra növelte a vérzés kockázatát. Ebben a klinikai vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott kettős thrombocytá-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 (apixaban 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 apixabannal kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont).

Egy nagy kockázatú poszt akut coronaria szindrómás betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, ahol a betegeket többszörös cardialis és nem cardialis kísérőbetegségek jellemezték, és acetilszalicilsavat vagy acetilszalicilsav és klopidogrel kombinációt kaptak, az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) definíciója szerinti nagyfokú vérzés kockázatának jelentős emelkedéséről számoltak be az apixaban esetén (5,13% évente) a placebohoz képest (2,04% évente).

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

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

Billentyűprotézises betegek

Az apixaban biztonságosságát és hatásosságát billentyűprotézises, pitvarfibrilláló, vagy nem pitvarfibrilláló betegeknek nem vizsgálták. Ezért az apixaban alkalmazása ebben az esetben nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az apixaban, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknek, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknek (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 apixaban 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 apixaban 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 apixaban-kezelést 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 betegeknek nincs szükség az apixaban-kezelés megszakítására (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

A kezelés átmeneti felfüggesztése

Az antikoagulánsok, köztük az apixaban adásának felfüggesztése aktív vérzés esetén, illetve elektív műtét vagy invazív beavatkozások végzésekor fokozott thrombosis-kockázatot jelent. A terápiás tévedéseket kerülni kell, és ha az apixabannal 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 betegeknek, vagy a várhatóan thrombolysissal vagy pulmonalis embolectomiával kezelendő betegeknek az apixaban nem javasolt a nem frakcionált heparin alternatívjaként, mivel az apixaban biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív tumoros betegek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A korlátozott mennyiségű klinikai adat azt mutatja, hogy az apixaban plazmakoncentrációja megemelkedett a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), ami megnövekedett vérzési kockázathoz vezethet. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézisműtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabant 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 súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), és azoknak a betegeknél, akiknek a szérumkreatinin-szintje $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, kisebb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Nincs klinikai tapasztalat az olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy dialíziskezelés alatt állnak, ezért az apixaban 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 apixaban és acetilszalicilsav kombinációját óvatosan kell alkalmazni.

Testtömeg

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

Májkárosodás

Az apixaban 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 (GPT/GOT 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 apixabant ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixaban-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

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

Az apixaban 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 azoltípusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir). Ezek a gyógyszerek az apixaban expozícióját kétszeresére növelhetik (lásd 4.5 pont). Továbbá egyéb, olyan tényezők jelenlétében sem javasolt az Apixaban Accord alkalmazása, amelyek az apixaban-expozíciót ennél is nagyobbra növelik (pl. súlyos vesekárosodás).

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

Az apixaban egyidejű alkalmazása a CYP3A4 és P-gp erős induktoraival [pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] az apixaban-expozíció közel 50%-os csökkenéséhez vezethet. Egy pitvarfibrilláló betegeknél végzett klinikai vizsgálatban az önmagában adott apixabanhoz képest csökkent hatásosságot és a vérzés magasabb kockázatát figyelték meg, ha az apixabant 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 térdprotézisműtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére az apixabant óvatosan kell alkalmazni;
- az MVT kezelésére és a pulmonalis embolia kezelésére az apixaban alkalmazása nem javasolt, mivel a hatásosság romolhat.

Laboratóriumi paraméterek

A véralvadási vizsgálatokat – pl. prothrombinidő (PI), INR és aktivált parciális thromboplastinidő (aPTT) – az apixaban 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 Apixaban Accord laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy a glükózgalaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4- és P-gp-inhibitorok

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

Az apixaban 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 azoltípusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itraconazol, 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 apixaban plazmakoncentrációját. Nincs szükség az apixaban dózismódosítására a CYP3A4 és a P-gp nem erős induktoraival 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 apixaban 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 apixaban 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 apixaban átlagos AUC-értékének 1,6-szeres, a C_{max} -értékének 1,3-szeres növekedését idézte elő.

CYP3A4- és P-gp-induktorok

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

pitvarfibrillációban szenvedő betegeknel, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére. Az apixaban nem javasolt az MVT és a PE kezelésére azoknál a betegeknel, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mivel a hatásossága csökkenhet (lásd 4.4 pont).

Antikoagulánsok thrombocyt-aggregatio gátlók, SSRI-k, SNRI-k és nem-szteroid gyulladáscsökkentők

A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végzett egyidejű kezelés ellenjavallt, kivéve azokat a specifikus körülményeket, amikor a beteget az egyik antikoaguláns kezelésről állítják át egy másikra, illetve 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) apixabannal (5 mg egyszeri adag) történő kombinált alkalmazása után az anti-Xa faktor aktivitására gyakorolt additív hatást figyeltek meg.

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

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

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

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiai válasszal reagálnak thrombocyt-aggregáció gátló gyógyszer és apixaban együttes adása esetén. Az apixaban óvatosan kell alkalmazni, ha SSRI-kel vagy SNRI-kel, 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 thrombocyt-aggregáció gátlókkal (pl. GPIIb/IIIa-receptor-antagonisták, dipiridamol, dextrán és szulfinpirazon) vagy thrombolyticus szerekkel. Mivel az ilyen gyógyszerek megnövelik a vérzés kockázatát, ezeknek a gyógyszereknek apixabannal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések

Az apixaban atenolollal vagy famotidinnal történő együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinámiai kölcsönhatásokat. 10 mg apixaban 100 mg atenolollal való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az apixaban farmakokinetikai jellemzőire. A két gyógyszer együttes adása után az apixaban átlagos AUC-értéke 15%-kal, a C_{max}-értéke 18%-kal csökkent a külön-külön történő alkalmazáshoz képest. 10 mg apixaban 40 mg famotidinnal való együttes alkalmazása nem volt hatással az apixaban AUC- és C_{max}-értékeire.

Az apixaban hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatokban az apixaban a betegeknel észlelt plazma csúcskoncentrációnál lényegesen magasabb koncentrációkban nem mutatott gátló hatást a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vagy a CYP3A4 (IC₅₀ > 45 µM) enzimek aktivitására, és gyenge gátló hatást mutatott a CYP2C19 (IC₅₀ > 20 µM) enzim aktivitására. Az apixaban 20 µM-os koncentrációig nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, illetve a CYP3A4/5 enzimeket. Következésképpen nem várható, hogy

az apixaban megváltoztatja azoknak az együttesen alkalmazott gyógyszereknek a metabolikus clearance-ét, melyeket a fenti enzimek metabolizálnak. Az apixaban nem gátolja jelentős mértékben a P-gp-t.

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

Digoxin

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

Naproxén

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

Atenolol

Az apixaban (egyszeri 10 mg-os dózis) és egy gyakran alkalmazott béta-blokkoló, az atenolol (egyszeri 100 mg-os dózis) együttes alkalmazása nem változtatta meg az atenolol farmakokinetikáját.

Aktivált szén

Az aktivált szén adása csökkenti az apixaban-expozíciót (lásd 4.9 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, illetve tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Apixabannal 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 Apixaban Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az apixaban biztonságosságát 4 III. fázisú 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 összexpozícióval (lásd 5.1 pont).

Gyakori mellékhatás volt a vérzés, suffusio, epistaxis és haematoma (a mellékhatásprofil és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

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

A VTET vizsgálatokban az apixaban mellett a vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 15,6% volt az apixabant enoxaparinna/warfarinnal összehasonlító vizsgálatban, és 13,3% volt az apixabant 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 gyakoriság 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*
Angiooedema	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
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori
Hypotensio (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

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>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, ínyvérzés	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Ritka	Nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint, emelkedett szérumalkikusfoszfátáz-szint, emelkedett szérumbilirubin-szint	Nem gyakori	Nem gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Gyakori	Gyakori
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	Nem gyakori	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Börkiütés	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>		
Pozitív coagulált vér teszt	Nem gyakori	Nem gyakori
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>		
Suffusio	Gyakori	Gyakori
Beavatkozás utáni vérzés (beleértve a beavatkozás utáni haematomát, a sebvérzést, a haematomát az érpunkció helyén és a vérzést a katéter bevezetésének a helyén is), sebváladékozás, vérzés az incisio helyén (beleértve a haematomát 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 apixaban alkalmazása bármilyen szövetből vagy szervből eredő occult vagy nyilvánvaló vérzés fokozott kockázatával társulhat, ami posthaemorrhagiás anaemiát eredményezhet. A jelek 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 apixaban túlادagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzéses szövödmények 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 transzfúzióját vagy az Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását.

Egészséges egyénekekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban, amelyekben naponta maximum 50 mg apixabant 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 órával egy 20 mg-os apixaban dózis bevétele után az aktivált szén adása az apixaban átlagos AUC-értékét 50%-kal, 6 órával a 20 mg-os apixaban dózis bevétele után 27%-kal csökkentette, és nem volt hatással a C_{max} -ra. Az apixaban átlagos felezési ideje az önmagában adott apixaban esetén észlelt 13,4 órától 5,3 órára csökkent, ha az aktivált szenet 2 órával az apixaban után adták, illetve 4,9 órára csökkent, ha az aktivált szenet 6 órával az apixaban után adták. Így az aktivált szén alkalmazása az apixaban túlادagolásának vagy véletlen lenyelésének kezelése esetén hasznos lehet.

Ha életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt szükség van az antikoagulálás reverziójára, rendelkezésre áll egy szer az apixaban Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására (lásd 4.4 pont). Prothrombin komplex koncentrátumok (PCC-k) vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Az apixaban 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. Mindamellet nincs klinikai tapasztalat az apixabannal kezelt betegek vérzésének leállítására adott 4 faktorú PCC készítmények alkalmazására vonatkozóan. Jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabant 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 apixaban egyszeri, 5 mg-os adagjának szájon át történő alkalmazása esetén a haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixaban AUC-értékét végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedőknél. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixaban-túlادagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

Az apixaban Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes teszt esetén is jelentkezhet, bár az eredmények tesztenként 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 apixaban plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixaban plazma csúcskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixaban plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti összefüggés az apixaban 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 apixabant 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 apixabant 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 apixaban koncentráció és Xa faktor-ellenes aktivitás

	apixaban C _{max} (ng/ml)	apixaban C _{min} (ng/ml)	az apixaban maximális Xa faktor-ellenes aktivitása (NE/ml)	az apixaban minimális Xa faktor-ellenes aktivitása (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 apixaban-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segítségül 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: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA), közülük 11 927 beteget randomizáltak apixabanra. A programot úgy tervezték, hogy igazolja az apixaban hatásosságát és biztonságosságát a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója esetén az olyan nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, 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 betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [4,7%], lásd 4.2 pont) apixabannal 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 apixaban a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke prevenció (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 4. táblázat).

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

	Apixaban 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 (0,6 –; 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 apixaban a warfarinhoz képest a középső TTR különböző szintjein a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenését mutatta. A középsővel összhangban a TTR legmagasabb kvartiliséban az apixaban 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 apixaban warfarinhoz viszonyított, az ösztörtalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

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

	Apixaban N = 9088 n (%/év)	Warfarin N = 9052 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
Vérzéses 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 apixaban 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 összpöpláció 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 apixaban 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-vitaminantagonista-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixaban- 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-vitaminantagonista-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-vitaminantagonista-kezelést (21,3%), nem lehetett megbízni abban, hogy a beteg betartja a K-vitamin-antagonista 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 apixaban és 1,3% volt az acetilszalicilsav esetén.

A vizsgálatban az apixaban 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

	Apixaban 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)	

	Apixaban N = 2807 n (%/év)	Acetilszalicilsav N = 2791 n (%/év)	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
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 apixaban és az acetilszalicilsav között (lásd 7. táblázat).

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

	Apixaban 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, kontrollos, 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 apixabanra (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 apixaban 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 apixaban-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 superioritás 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 apixaban 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 apixabannal 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 célkitűzéseiként értékelték, összetett végpontokkal.

Az apixaban és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az apixabannal 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 apixabannal 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 a 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 jegyeztek elő. A betegeket 1 : 1 arányban randomizálták apixabanra 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 apixaban 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 apixaban-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 apixaban-csoportban ($n = 753$), és 6 (0,80%) stroke fordult elő a heparin- és/vagy K-vitaminantagonista-csoportban ($n = 747$; relatív kockázat 0,00, 95% os CI: 0,00 – 0,64). Valamely okból elhalálozás az apixaban csoportban 2 betegnél (0,27%) fordult elő, a heparin- és/vagy K-vitaminantagonista-csoportban pedig 1 betegnél (0,13%). Nem jelentettek szisztémás embóliás eseményt.

Az apixaban-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-vitaminantagonista-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 apixaban és a heparin- és/vagy K-vitaminantagonista-csoportban a kardioverzió esetén.

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

A klinikai programot (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) úgy tervezték, hogy igazolja az MVT és/vagy PE kezelésére adott apixaban 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* apixaban kezelésre, amit 6 hónapig naponta kétszer 5 mg *per os* apixaban követett, vagy pedig legalább 5 napig tartó (amíg az INR $\geq$ 2), naponta kétszer 1 mg/ttkg 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 apixabannal 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 apixabannal 0,79 (95%-os CI: 0,39 – 1,61) volt a relatív kockázat az enoxaparin/warfarin-kezeléshez képest.

A vizsgálatban kimutatták, hogy az apixaban 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

	Apixaban 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 összmortalitás	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 apixabannak 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 apixaban 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

	Apixaban 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 apixaban-csoportban, mint az enoxaparin/warfarin-csoportban. Igazolt, ISTH szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzés az apixabannal 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* apixaban kezelésre, naponta kétszer 5 mg *per os* apixaban-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 apixaban 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

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 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)

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
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 apixaban 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 apixaban dózis esetén sem különbözött statisztikailag a placebo esetén észlelttől. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nagyfokú + klinikailag jelentős, de nem nagyfokú (CRNM), továbbá a kisfokú és az összes vérzés előfordulási gyakorisága között a naponta kétszer 2,5 mg apixaban és a placebo terápiás csoportok között (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az AMPLIFY-EXT vizsgálat vérzési eredményei

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relatív kockázat (95%-os CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 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 apixabannal kezelt betegek közül 1-nél (0,1%), a naponta kétszer 2,5 mg apixabannal kezelt betegek közül egynél sem, a placebóval kezelt betegek közül pedig 1-nél (0,1%) fordult elő.

Gyermekek

Gyermekek és serdülők esetén nincs engedélyezett javallat (lásd 4.2 pont).

A VTE megelőzése akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) vagy lymphoblastos lymphomában (LL) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A PREVAPIX-ALL vizsgálatban összesen 512, ≥ 1 és < 18 év közötti életkorú, ALL-lel vagy LL-lel újonnan diagnosztizált, egy centrális vénás hozzáférést biztosító beültetett eszközön keresztül, aszparaginázt tartalmazó indukciós kemoterápiát kapó beteget randomizáltak 1:1 arányban, nyílt elrendezésben, thromboprofilaktikus kezelésre apixabannal vagy a szokásos ellátás szerint (szisztémás antikoaguláns-kezelés nélkül). Az apixabant fix dózisban, a testtömeghez igazított adagolási rend szerint kapták, amelyet úgy hoztak létre, hogy az a napi kétszer 2,5 mg-ot kapó felnőtteknél megfigyelt expozícióval hasonló expozíciót eredményezzen (lásd 12. táblázat). A vizsgálatban 2,5 mg-os és 0,5 mg-os tablettát vagy 0,4 mg/ml-es belsőleges oldatot alkalmaztak. Az expozíció medián időtartama az apixaban-karon 25 nap volt.

12. táblázat: Az apixaban adagolása a PREVAPIX-ALL vizsgálatban

Testtömegtartomány	Adagolási rend
6 – $< 10,5$ kg	0,5 mg naponta kétszer
10,5 – < 18 kg	1 mg naponta kétszer
18 – < 25 kg	1,5 mg naponta kétszer
25 – < 35 kg	2 mg naponta kétszer
≥ 35 kg	2,5 mg naponta kétszer

Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt, tünetekkel járó és tünetmentes, nem halálos mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, cerebrális vénás sinusthrombosis és vénás thromboemboliával összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Az elsődleges hatásossági végpont incidenciája 31 (12,1%) volt az apixaban-karon és 45 (17,6%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. A relatív kockázatcsökkenés nem ért el szignifikáns szintet.

A biztonságossági végpontokat az ISTH kritériumai szerint ítélték meg. Az elsődleges biztonságossági végpont, a nagyfokú vérzés az egyes kezelési karokon a betegek 0,8%-ánál jelentkezett. CRNM vérzés 11 betegnél jelentkezett (4,3%) az apixaban-karon és 3 betegnél (1,2%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. A kezelési különbséghez hozzájáruló leggyakoribb CRNM vérzéses esemény enyhe vagy mérsékelt intenzitású epistaxis volt. Kisfokú vérzéses események 37 betegnél fordultak elő az apixaban-karon (14,5%) és 20 betegnél (7,8%) a szokásos ellátást alkalmazó karon.

A thromboembolia (TE) megelőzése veleszületett vagy szerzett szívbetegséggel élő gyermekeknél és serdülőknél

A SAXOPHONE egy 2:1 arányban randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, összehasonlító vizsgálat volt 28 nap – betöltött 18 év közötti életkorú, veleszületett vagy szerzett szívbetegségben szenvedő, antikoagulálást igénylő betegeknél. A betegek apixabant vagy a szokásos thromboprofilaktikus ellátást kapták egy K-vitamin-antagonistával vagy kis molekulatömegű heparinnal. Az apixabant fix dózisban, a testtömeghez igazított adagolási rend szerint kapták, amelyet úgy hoztak létre, hogy az a napi kétszer 5 mg-os adagot kapó felnőtteknél megfigyelt expozícióval hasonló expozíciót eredményezzen (lásd 13. táblázat). A vizsgálatban 5 mg-os és 0,5 mg-os tablettát vagy 0,4 mg/ml-es belsőleges oldatot alkalmaztak. Az expozíció átlagos időtartama az apixaban-karon 331 nap volt.

13. táblázat: Az apixaban adagolása a SAXOPHONE vizsgálatban

Testtömegtartomány	Adagolási rend
6 – < 9 kg	1 mg naponta kétszer
9 – < 12 kg	1,5 mg naponta kétszer
12 – < 18 kg	2 mg naponta kétszer
18 – < 25 kg	3 mg naponta kétszer
25 – < 35 kg	4 mg naponta kétszer
≥ 35 kg	5 mg naponta kétszer

Az elsődleges biztonságossági végpont, az ISTH által meghatározott, igazolt súlyos és CRNM vérzés összetett végpontja 126 beteg közül 1-nél (0,8%) fordult elő az apixaban-karon és 62 beteg közül 3-nál (4,8%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. A másodlagos biztonságossági végpontokat jelentő igazolt súlyos, CRNM és összes vérzéses események incidenciája hasonló volt a két kezelési karon. A nemkívánatos esemény, intolerancia vagy vérzés miatti kezelésleállítás másodlagos biztonságossági végpontot 7 alanynál (5,6%) jelentették az apixaban-karon és 1 alanynál (1,6%) a szokásos ellátást alkalmazó karon. Egyik kar egyik betege sem tapasztalt thromboemboliás eseményt. Egyik kezelési karon sem fordult elő halálozás.

Ezt a vizsgálatot prospektíven tervezték meg a leíró hatásosság és biztonságosság tekintetében, mivel ebben a populációban a TE és vérzéses események incidenciája várhatóan alacsony. A TE események vizsgálatban megfigyelt alacsony incidenciája miatt végső előny/kockázat elemzést nem lehetett végezni.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az apixaban vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás thromboembolia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**Felszívódás**

Az apixaban abszolút biohasznosulása 10 mg-os dóziséig körülbelül 50%. Az apixaban 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 apixaban AUC- vagy C_{max} -értékeket. Az apixaban étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az apixaban 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 apixaban az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixaban-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 apixaban 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 apixaban 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 apixaban tabletta nasogastricus szondán át történő beadása után az expozíció hasonló volt olyan más klinikai vizsgálatokban mért expozícióhoz, ahol egészséges alanyok egy 5 mg-os apixaban tablettát kaptak szájon át.

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

Az apixaban több útvonalon keresztül eliminálódik. Emberek esetén a bejuttatott apixaban dózis mintegy 25%-a volt visszanyerhető metabolitok formájában, melynek nagyobbik hányada a székletből volt visszanyerhető. Az apixaban 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 apixaban 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 apixaban főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixaban a legfontosabb, gyógyszerrel összefüggő vegyület a humánplazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixaban 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 apixaban csúcskoncentrációjára. A vesefunkció kreatinin-clearance-szel mért csökkenésével összefüggő, megnövekedett apixaban-expozíciót figyeltek meg. A normál kreatinin-clearance-ű betegekhez képest az apixaban 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 apixaban plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közti összefüggésre.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél az apixaban AUC-értéke a normál veseműködésű alanyoknál megfigyeltekhez képest 36%-kal nőtt, amikor közvetlenül haemodialysis után egyszeri 5 mg apixaban adagot alkalmaztak. Az apixaban egyszeri, 5 mg-os adagjának alkalmazása után két órával megkezdett haemodialysis 14%-kal csökkentette az apixaban AUC-értékét ezeknél a végstádiumú vesebetegeknél, ami az apixaban esetében 18 ml/perc diáysis-clearance-nek felel meg. Ezért a haemodialysis valószínűleg nem hatékony módszer az apixaban-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 dózisú 5 mg apixaban 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 apixaban expozíciója 18%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

Etnikai hovatartozás és rassz

Az I. fázisú vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixaban farmakokinetikájában a fehérbőrű/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afroamerikai alanyok között. Egy apixabant kapó betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei általánosságban azonosak voltak az I. fázisú vizsgálat eredményeivel.

Testtömeg

A 65-85 kg testtömegű betegeknél tapasztalt apixaban-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 apixaban 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 apixaban 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, reprodukciós- és embrio-foetális 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 apixaban 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 extrapoláláskor 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
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz
laktóz-monohidrát
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

PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 és 200 db filmtablettával.

Adagonként perforált PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 100 × 1 és 168 × 1 db filmtablettával.

HDPE tartály polipropilén gyermekzárral/folytonosan menetes lezárással, 60, 100, 168, 180, 200 és 1000 db filmtablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. július 23

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel 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

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Görögország

A gyógyszer nyomtatott betegájékoztatójában 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 apixabant, megkapja a következő oktatási anyagokat:

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

A gyógyszert 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 vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeket is,
- az Apixaban Accord-kezelésről vagy az Apixaban Accord-kezelésre történő átállításra vonatkozó ajánlásokat,
- a műtetre vagy az invazív beavatkozásokra, valamint a kezelés átmeneti felfüggesztésére vonatkozó ajánlásokat,
- a túlادagolási helyzeteket és a vérzés kezelését,
- a véralvadási vizsgálatok alkalmazását és azok eredményeinek értelmezését,
- azt, hogy minden betegnek oda kell adni a betegfigyelmeztető kártyát, és meg kell beszélni velük:
 - a vérzés okozta jeleket és tüneteket, valamint azt, hogy mikor kérjenek orvosi segítséget,
 - a kezelés betartásának jelentőségét,
 - annak szükségességét, hogy a betegfigyelmeztető kártyát mindig hordják maguknál,
 - annak szükségességét, hogy tájékoztassák az orvosukat arról, hogy Apixaban Accord-ot szednek, ha bármilyen műtétet vagy invazív beavatkozást kell végezni náluk.

A betegfigyelmeztető kártya kulcselemei:

- a vérzés okozta jeleket és tüneteket, valamint azt, hogy mikor kérjenek orvosi segítséget,
- a kezelés betartásának jelentőségét,
- annak szükségességét, hogy a betegfigyelmeztető kártyát mindig hordják maguknál,
- annak szükségességét, hogy tájékoztassák az orvosukat arról, hogy Apixaban Accord-ot szednek, ha bármilyen műtétet vagy invazív beavatkozást kell végezni náluk.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGONKÉNTI CSOMAGOLÁS DOBOZA 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 db filmtabletta
14 db filmtabletta
20 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
60 db filmtabletta
100 db filmtabletta
112 db filmtabletta
168 db filmtabletta
200 db 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, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Apixaban Accord 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**

ADAGONKÉNTI CSOMAGOLÁS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ADAGONKÉNTI CSOMAGOLÁS DOBOZA 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 db filmtabletta
14 db filmtabletta
20 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
60 db filmtabletta
100 db filmtabletta
112 db filmtabletta
168 db filmtabletta
200 db 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, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Apixaban Accord 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**

ADAGONKÉNTI CSOMAGOLÁS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**ADAGONKÉNTI CSOMAGOLÁS DOBOZA, BENNE EGYADAGOS
BUBORÉKCSOMAGOLÁSSAL 2,5 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 × 1 db filmtabletta
20 × 1 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta
168 × 1 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, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Apixaban Accord 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**

EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**ADAGONKÉNTI CSOMAGOLÁS DOBOZA, BENNE EGYADAGOS
BUBORÉKCSOMAGOLÁSSAL 5 mg**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 × 1 db filmtabletta
20 × 1 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta
168 × 1 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, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Apixaban Accord 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**

EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCSOMAGOLÁS DOBOZA 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 db filmtabletta

100 db filmtabletta

168 db filmtabletta

180 db filmtabletta

200 db filmtabletta

1000 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

EXP

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCSOMAGOLÁS CÍMKÉJE 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 db filmtabletta
100 db filmtabletta
168 db filmtabletta
180 db filmtabletta
200 db filmtabletta
1000 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

EXP

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
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCSOMAGOLÁS DOBOZA 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 db filmtabletta
100 db filmtabletta
168 db filmtabletta
180 db filmtabletta
200 db filmtabletta
1000 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

EXP

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Apixaban Accord 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCSOMAGOLÁS CÍMKÉJE 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 db filmtabletta
100 db filmtabletta
168 db filmtabletta
180 db filmtabletta
200 db filmtabletta
1000 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

EXP

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
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA

Apixaban Accord (apixaban)

Betegfigyelmeztető kártya

Ezt a kártyát mindig tartsa magánál.

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

Apixaban Accord-dal (apixaban) történő véralvadásgátló kezelés alatt állok, a vérrögképződés megelőzése érdekében.

Kérjük, töltsse 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 Apixaban Accord-ot. Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a szedést az előírt adagolási rend szerint.
- Ne hagyja abba úgy az Apixaban Accord szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával, mivel a vérrögképződés miatt fennáll az agyi érkatasztrófa (sztrók) vagy más szövődmények kockázata.
- Az Apixaban Accord hígítja a vért. Ugyanakkor ez növelheti Önnél a vérzés kockázatát.
- A vérzés okozta jelek és tünetek közé tartozik a véraláfutás vagy a bőr alatti bevezés, 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 Apixaban Accord-ot szed.

Információk az egészségügyi szakembereknek

- Az Apixaban Accord (apixaban) egy orális antikoaguláns, ami a Xa faktor közvetlen, szelektív gátlása útján hat.
- Az Apixaban Accord növelheti a vérzés kockázatát. Nagyfokú vérzéssel járó események esetén a gyógyszer adását azonnal abba kell hagyni.
- Az Apixaban Accord-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását. Kivételes helyzetekben egy kalibrált, kvantitatív anti-Xa-faktor vizsgálat végzése hasznos lehet, például túlادagolás 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 apixaban Xa faktor-ellenes aktivitásának visszafordítására.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Apixaban Accord 2,5 mg filmtabletta

apixaban

Mielőtt elkezdni 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 Apixaban Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Apixaban Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Apixaban Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Apixaban Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Az apixaban hatóanyagot tartalmazó Apixaban Accord a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik.

Ez a gyógyszer segít a vérrögzépződés megelőzésben azáltal, hogy gátolja az úgynevezett Xa faktort, amely a véralvadási folyamat egyik fontos eleme.

Az Apixaban Accord-ot felnőtteknél alkalmazzák:

- csípő- vagy térdprotézisműtét után a vérrögzépződés (mélyvénás trombózis) megelőzésére. Csípő- vagy térdműtét után Önél nagyobb lehet annak a kockázata, hogy az alsó végtag vénáiban vérrögök 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.
- a szívben történő vérrögzépződés megelőzésére olyan szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami agyi érkatasztrófához (sztrók) vezet, vagy más szervekbe is juthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). Az agyi érkatasztrófa (sztrók) életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.
- az alsó végtagok visszereiben lévő vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdő ereiben lévő vérrögök (tüdőembólia) kezelésére, valamint az alsó végtagok és/vagy a tüdő ereiben történő, ismételt vérrögzépződés megelőzésére.

2. Tudnivalók az Apixaban Accord szedése előtt

Ne szedje az Apixaban Accord-ot, ha:

- **allergiás** az apixabanra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **erősen vérzik.**
- ha olyan **szervi betegsége** 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 szed** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelésre vált, és vénás vagy artériás kanülje van és Ön ezen keresztül kap heparint, annak érdekében, hogy a kanül ne záródjon el, vagy akkor, amikor Önnél egy csövet vezetnek be az érbe (katéteres abláció), amellyel a szabálytalan szívverést (szívrítmuszavart) 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 csökkenett működését eredményező állapotokat,
 - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**,
 - 75 évnél idősebb életkor,
 - 60 kg vagy ennél kisebb testtömeg.
- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezelésben részesül.**
- **jelenleg 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 kapott a gerincoszlopába** (pl. érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából), 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 Apixaban Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifosfolipid 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 Apixaban Accord

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

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

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

- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek** (pl. ketokonazol stb.).
- **HIV/AIDS kezelésére alkalmazott egyes vírusellenes szerek** (pl. ritonavir stb.).
- **egyéb véralvadásgátló gyógyszerek** (pl. enoxaparin).
- **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** (pl. diltiazem).
- **szelektív szerotoninviszavétel-gátlóknak vagy szerotonin-noradrenalinviszavétel-gátlóknak nevezett antidepresszáns gyógyszerek.**

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Apixaban Accord vérrögzépződést gátló hatását:

- **epilepszia vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (pl. fenitoin stb.).
- **közhőseges orbáncfű** (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénytartalmú készítmény).
- **tüdőgümőkór (tuberkulózis) vagy egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (pl. 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 Apixaban Accord terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, a gyógyszer szedése nem javasolt. Ha Ön a gyógyszer szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.**

Nem ismert, hogy az Apixaban Accord átjut-e az anyatejbe. Mielőtt szoptatás alatt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy az egészségügyi szakembert, akik tanácsot adnak a szoptatás felfüggesztését, illetve a gyógyszer szedésének elkerülését, illetve abbahagyását illetően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem mutatták ki, hogy az Apixaban Accord rontja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Apixaban Accord 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 filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Apixaban Accord-ot?

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 Apixaban Accord 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 tabletta egészben történő lenyelése, beszéljen kezelőorvosával arról, milyen egyéb módon veheti be az Apixaban Accord-ot.

A tablettát közvetlenül a bevétel előtt porrá lehet törni, majd belekeverni vízbe, 5%-os szőlőcukoroldatba, almalébe vagy almapürébe.

Útmutató a tabletta porrá töréséhez:

- A tablettákat mozsárban, pisztillus használatával, vagy egy kanál domború felével egy tányéron törje porrá.
- Az így keletkezett port óvatosan tegye át egy megfelelő pohárba, majd keverjen hozzá kis mennyiségű (kb. 30 ml, vagyis 2 evőkanálnyi) vizet vagy a fent leírt folyadékok valamelyikét, így egy keveréket kap.
- Igya meg a keveréket.
- Öblítse le a tabletta összetörésére használt mozsarat és pisztillust vagy kanalat és tányért, 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 Apixaban Accord tablettát oly módon is, hogy 60 ml vízbe vagy 5%-os szőlőcukoroldatba keveri bele, majd a keveréket gyomorszondán át (az orrán keresztül a gyomrába levezetett csövön) adja be Önnek.

Az Apixaban Accord-ot az alábbi javaslat szerint szedje:

Csípő- vagy térdprotézisműtét után a vérrögzépződés megelőzésére.

A javasolt adag naponta kétszer egy darab 2,5 mg-os Apixaban Accord filmtabletta, 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 vérrögzépződés megelőzésére olyan szívritmuszavarban szenvedő betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van.

A javasolt adag naponta kétszer egy darab **5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta.

A javasolt adag naponta kétszer egy darab **2,5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta, ha:

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

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

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

A javasolt adag naponta kétszer **két darab 5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta az első 7 napon, például kettő reggel és kettő este.

Hét nap után a javasolt adag naponta kétszer **egy darab 5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta, például egy reggel és egy este.

Ismételt vérrögképződés megelőzésére a 6 hónapig tartó kezelés befejezése után

A javasolt adag naponta kétszer egy darab **2,5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta, 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:

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

Ha az előírtnál több Apixaban Accord-ot vett be

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

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

Ha elfelejtette bevenni az Apixaban Accord-ot

- Vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és:
 - az Apixaban Accord következő adagját vegye be a szokásos időpontban,
 - majd folytassa a tabletták 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 Apixaban Accord 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. Az Apixaban Accord 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 Apixaban Accord-ot a csípő- vagy térdprotézisműtét után a vérrögzépződés megelőzésére szedi.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögzépződést).
- Vérzések:
 - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtégi sebből/metszésből (vágadékozó seb) vagy egy injekció beadási helyén,
 - a gyomorban vagy a belekben, illetve élénk piros vagy piros vér a székletben,
 - vér a vizeletben,
 - orrvérzés,
 - hüvelyi vérzés.
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- 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 szemfehérje sárgaságát okozhatja.
- Viszketés.

Ritka mellékhatások (1000 betegből 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 és köhögés utáni véres köpet,
 - a végbélből.
- Hajhullás.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (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,
 - vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben vagy a vizeletben.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és kis céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*).
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést, véraláfutást, vagy bőrfelszín alatti, csúcsos, lapos, piros, kerek foltokat okozhat.

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből 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 vagy piros vér a székletében,
 - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtési sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).
- az aranyérből.
- vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben vagy a vizeletben.
- 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 szemfehérje 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 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Vérzés:

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

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkütiést, véraláfutást, vagy bőrfelszín alatti, csúcsos, lapos, piros, kerek foltokat okozhat.

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérzések:
 - az orrából,
 - az ínyéből,
 - véres vizelet,
 - véraláfutás és duzzanat,
 - a gyomrában, a beleiben, a végbeléből,
 - a szájában
 - a hüvelyéből.
- Vérszegénység, mely fáradtságot vagy sápadtságot okozhat.
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögek képződését).
- Hányinger.
- Bőrkütiés.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - megnövekedett gamma-glutamiltranszferáz-szint (GGT) vagy glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- Vérzések:
 - a szemében,
 - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
 - élénk piros vagy piros vér a székletben,
 - vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben vagy a vizeletben,
 - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladékozó 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 torok 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 szemfehérje sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 betegből 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 kis céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*).
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést, véraláfutást, vagy bőrfelszín alatti, csúcsos, lapos, piros, kerek foltokat okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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 Apixaban Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (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 Apixaban Accord?

- A készítmény hatóanyaga az apixaban. 2,5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: **laktóz (lásd 2. pont)**, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: **laktóz-monohidrát (lásd 2. pont)**, hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Apixaban Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Sárga, kerek, bikonvex filmtabletta, egyik oldalán „IU1” mélynyomással, másik oldala sima.

PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 és 200 db filmtablettával.

Adagonként perforált PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 100 × 1 és 168 × 1 db filmtablettával.

HDPE tartály polipropilén gyermekzárral/folytonosan menetes lezárással, 60, 100, 168, 180, 200 és 1000 db filmtablettával.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

Betegfigyelmeztető kártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk

Az Apixaban Accord csomagolása belsejében, a Betegtájékoztatóval együtt talál majd egy Betegfigyelmeztető kártyát is, vagy kezelőorvosa is adhat Önnek egy hasonló kártyát.

A Betegfigyelmeztető kártya hasznos információkat tartalmaz, és figyelmezteti a többi orvost, hogy Ön Apixaban Accord-ot 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 és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice,
Lengyelország

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Apixaban Accord 5 mg filmtabletta

apixaban

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

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

Az apixaban hatóanyagot tartalmazó Apixaban Accord a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik.

Ez a gyógyszer segít a vérrögzépződés megelőzésben azáltal, hogy gátolja az úgynevezett Xa faktort, amely a véralvadási folyamat egyik fontos eleme.

Az Apixaban Accord-ot felnőtteknél alkalmazzák:

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

2. Tudnivalók az Apixaban Accord szedése előtt

Ne szedje az Apixaban Accord-ot, ha:

- **allergiás** az apixabanra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **erősen vérzik.**
- ha olyan **szervi betegsége** van, ami növeli a súlyos vérzés kockázatát (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 szed** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelésre vált, vénás vagy artériás kanülje van,

és Ön ezen keresztül kap heparint, annak érdekében, hogy a kanül ne záródjon el, vagy akkor, amikor Önnél egy csövet 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 csökkenett működését eredményező állapotokat,
 - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**,
 - 75 évnél idősebb életkor,
 - 60 kg vagy ennél kisebb testtömeg.
- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezelésben részesül.**
- **jelenleg 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.

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.

Az Apixaban Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnél 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.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az Apixaban Accord

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

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

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

- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek** (pl. ketokonazol stb.).
- **HIV/AIDSkezelésére alkalmazott egyes vírusellenes szerek** (pl. ritonavir stb.).
- egyéb **véralvadásgátló gyógyszerek** (pl. enoxaparin).
- **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** (pl. diltiazem).

- **szelektív szerotoninviszavétel-gátlóknak vagy szerotonin-noradrenalinviszavétel-gátlóknak nevezett antidepresszáns gyógyszerek.**

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Apixaban Accord vérrögzépződést gátló hatását:

- **epilepszia vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (pl. fenitoin stb.).
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénytartalmú készítmény).
- **tüdőgümőkór (tuberkulózis) vagy egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (pl. 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 Apixaban Accord terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, a gyógyszer szedése nem javasolt. Ha Ön a gyógyszer szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.**

Nem ismert, hogy az Apixaban Accord átjut-e az anyatejbe. Mielőtt szoptatás alatt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy az egészségügyi szakembert, akik tanácsot adnak a szoptatás felfüggesztését, illetve a gyógyszer szedésének elkerülését, illetve abbahagyását illetően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem mutatták ki, hogy az Apixaban Accord rontja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Apixaban Accord 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 filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Apixaban Accord-ot?

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 Apixaban Accord 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 Apixaban Accord-ot.

A tablettát közvetlenül a bevétel előtt porrá lehet törni, majd belekeverni vízbe, 5%-os szőlőcukoroldatba, almaléba vagy almapürébe.

Útmutató a tablettát porrá töréséhez:

- A tablettákat mozsárban, pisztillus használatával, vagy egy kanál domború felével egy tányéron 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 mozsarat és pisztillust vagy kanalat és tányért, 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 Apixaban Accord tablettát oly módon is, hogy 60 ml vízbe vagy 5%-os szőlőcukoroldatba keveri bele, majd a keveréket gyomorszondán át (az orrán keresztül a gyomrába levezetett csövön) adja be Önnek.

Az Apixaban Accord-ot az alábbi javaslat szerint szedje:

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

A javasolt adag naponta kétszer egy darab **5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta.

A javasolt adag naponta kétszer egy darab **2,5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta, ha:

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

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

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

A javasolt adag naponta kétszer **két darab 5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta az első 7 napon, például kettő reggel és kettő este.
Hét nap után a javasolt adag naponta kétszer **egy darab 5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta, például egy reggel és egy este.

Ismételt vérrögzépződés megelőzésére a 6 hónapig tartó kezelés befejezése után

A javasolt adag naponta kétszer egy darab **2,5 mg-os** Apixaban Accord filmtabletta, 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:

- *Apixaban Accord-ról véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
Hagyja abba az Apixaban Accord szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.
- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Apixaban Accord-ra történő átállás*

Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az Apixaban Accord-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa a kezelést a szokásos módon.

- *A K-vitaminantagonista-tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Apixaban Accord-ra*
Hagyja abba a K-vitaminantagonista-tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az Apixaban Accord-ot.
- *Apixaban Accord-ról K-vitaminantagonista-tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*
Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitaminantagonista-tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitaminantagonista-tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az Apixaban Accord szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az Apixaban Accord 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 egyéb erekben.

Ha az előírtnál több Apixaban Accord-ot vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az előírtnál nagyobb adag Apixaban Accord-ot vett be! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tabletta!

Ha a javasoltnál több Apixaban Accord-ot vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a vérzés kockázata. Vérzés esetén sebészeti beavatkozásra, vérértömlesztésre vagy az Xa faktor-ellenes aktivitás visszafordítására képes egyéb kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni az Apixaban Accord-ot

- Vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és:
 - az Apixaban Accord következő adagját vegye be a szokásos időpontban,
 - majd folytassa a tabletta 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 Apixaban Accord szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélné, 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. A gyógyszer leggyakrabban jelentkező általános mellékhatása a vérzés, amely életveszélyes lehet, és azonnali orvosi segítséget igényel.

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből 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 vagy piros vér a székletében,
 - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véráláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).
- az aranyérből.
- vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben vagy a vizeletben.
- 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 szemfehérje sárgaságát okozhatja.
- Bőrkíütés.
- 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 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést, véraláfutást, vagy bőrfelszín alatti, csúcsos, lapos, piros, kerek foltokat okozhat.

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Vérzés:
 - az orrából,
 - az ínyéből,
 - véres vizelet,
 - véraláfutás és duzzanat,
 - a gyomrában, a beleiben, a végbeléből,
 - a szájában,
 - a hüvelyéből.
- Vérszegénység, mely fáradtságot vagy sápadtságot okozhat.
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögződést).
- Hányinger.
- Bőrkiütés.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
 - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT) vagy glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- Vérzés:
 - a szemében,
 - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
 - élénk piros vagy piros vér a székletben,
 - vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben vagy a vizeletben,
 - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladozó 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 szemfehérje sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 betegből 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.
- Bőrkütiés, ami hólyagokat képezhet és kis céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*).
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkütiést, véraláfutást, vagy bőrfelszín alatti, csúcsos, lapos, piros, kerek foltokat 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 Apixaban Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (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 Apixaban Accord?

- A készítmény hatóanyaga az apixaban. 5 mg apixabant tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: **laktóz (lásd 2. pont)**, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: **laktóz-monohidrát (lásd 2. pont)**, hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Apixaban Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Rózsaszín, ovális, bikonvex filmtabletta, egyik oldalán „IU2” mélynyomással, másik oldala sima.

PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 és 200 db filmtablettával.

Adagonként perforált PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 100 × 1 és 168 × 1 db filmtablettával.

HDPE tartály polipropilén gyermekzárral/folytonosan menetes lezárással, 60, 100, 168, 180, 200 és 1000 db filmtablettával.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

Betegfigyelmeztető kártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk

Az Apixaban Accord csomagolása belsejében, a Betegtájékoztatóval együtt talál majd egy Betegfigyelmeztető kártyát is, vagy kezelőorvosa is adhat Önnek egy hasonló kártyát.

A Betegfigyelmeztető kártya hasznos információkat tartalmaz, és figyelmezteti a többi orvost, hogy Ön Apixaban Accord-ot 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 és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Lengyelország

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Görögország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

