I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg apixabánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

51 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 (6 mm átmérőjű), egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

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

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

Gyermekek és serdülők

Vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A vénás thromboembolia megelőzése (VTEp): elektív csípő- vagy térdprotézis műtét felnőtteknél
Az apixabán ajánlott adagja naponta kétszer 2,5 mg szájon át alkalmazva. Az első adagot a műtét után 12-24 órával kell bevenni.

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

Csípőprotézis műtéten áteső betegek
A kezelés javasolt időtartama 32-38 nap.

Térdprotézis műtéten áteső betegek
A kezelés javasolt időtartama 10-14 nap.

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő felnőtt betegeknél
Az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át alkalmazva.

Dóziscsökkentés
Az olyan, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknél az alábbi jellemzők közül legalább 2 megtalálható, az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át alkalmazva: életkor ≥ 80 év, testtömeg ≤ 60 kg vagy a szérum kreatininszint ≥ 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) felnőtteknél
Az apixabán javasolt adagja akut mélyvénás thrombosis kezelésére és pulmonalis embolia kezelésére az első 7 nap naponta kétszer 10 mg szájon át alkalmazva, majd azt követően naponta kétszer 5 mg szájon át bevéve. A rendelkezésre álló orvosi irányelvek szerint a rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti kockázati tényezőkön (pl. nemrégiben lezajlott műtét, trauma, immobilizáció) kell alapulnia.

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

1. táblázat: Ajánlott adagolás (VTEt)

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

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

A VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Az apixabán-kezelést gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig) legalább 5 napos kezdeti parenterális véralvadásgátló-kezelés után szabad megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Az apixabán-kezelés adagolását gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján kell meghatározni. Az apixabán javasolt adagját ≥ 35 kg-os gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: Ajánlott adagolás VTE kezelésére és VTE kiújulásának megelőzésére ≥ 35 kg-os gyermekeknél és serdülőknél

	1–7. nap		8. napon és azután	
Testtömeg (kg)	Adagolási rend	Maximális napi adag	Adagolási rend	Maximális napi adag
≥ 35	naponta 2 × 10 mg	20 mg	naponta 2 × 5 mg	10 mg

< 35 kg-os gyermekek és serdülők esetén lásd az Eliquis granulátum felnyitásra szánt kapszulában és Eliquis bevont granulátum tasakban alkalmazási előírását.

A VTE kezelésének gyermekekre és serdülőkre vonatkozó irányelvei alapján a kezelés teljes időtartamát a kezelés előnyének és a vérzés kockázatának gondos mérlegelését követően, egyénileg kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél
A kihagyott reggeli adagot azonnal be kell venni, amint észreveszik, és bevehető az esti adaggal együtt is. A kihagyott esti adagot csak ugyanazon az estén szabad bevenni, a beteg nem vehet be két adagot a következő reggel. A betegnek a következő napon a szokásos, napi kétszeri adagolással kell folytatnia a kezelést.

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

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

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

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

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

Vesekárosodás

Felnőttek
Az enyhe, illetve közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekre az alábbi ajánlások vonatkoznak:

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

- a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára az olyan betegeknél, akik nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvednek, és a szérum kreatininszintjük ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l),

mely ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, az adag csökkentésére van szükség (lásd fentebb a Dóziscsökkentés alcímnél). Az adagcsökkentés egyéb kritériumainak (életkor, testtömeg) hiányában nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

A súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekre (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) az alábbi ajánlások vonatkoznak (lásd 4.4 és 5.2 pont):

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

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

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

Gyermekek és serdülők
A felnőttekre vonatkozó adatok és a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adatok (lásd 5.2 pont) alapján nincs szükség dózismódosításra a gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Az apixabán alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
Az Eliquis ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő felnőtt 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)/ glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintje 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubin szintje ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a Eliquis-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Eliquis-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg
VTEp és VTEt - A dózis módosítása nem szükséges felnőtteknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

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

Az apixabán gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása a testtömeg alapján meghatározott, fix dózison alapul (lásd 4.2 pont).

Nemek
A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők
Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (28 napos kortól betöltött 18 éves korig) esetében kizárólag vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése indikációban igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok újszülöttekre és egyéb javallatokra vonatkozóan (lásd még 5.1 pont). Ezért az Eliquis alkalmazása nem javasolt újszülötteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig) a VTE kezelésétől és a VTE kiújulásának megelőzésétől eltérő indikációban.

Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében thromboembolia megelőzése indikációban 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 felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél

Szájon át történő alkalmazásra.
Az Eliquis-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Felnőttek számára rendelkezésre áll egy specifikus antagonista szer (andexanet-alfa), ami antagonizálja az apixabán farmakodinámiás hatását. Azonban annak biztonságosságát és hatásosságát nem határozták meg gyermekeknél és serdülőknél (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, prothrombin komplex koncentrátumok (PCC) alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Azonban nincs klinikai tapasztalat a 4 faktoros PCC készítmények alkalmazásával a vérzés megszüntetésére vonatkozóan apixabánt kapó gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél.

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

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

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

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

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

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

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

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

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermeknél és serdülőnél, akiket egyidejűleg kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/nap dózisú acetilszalicilsavval.

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

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

Billentyű-protézises betegek

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

Az apixabánt nem vizsgálták billentyű-protézissel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél, ezért az apixabán alkalmazása náluk nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

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

Műtét és invazív beavatkozások

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

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

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

Az invazív beavatkozás vagy sebészi beavatkozás után az apixabán-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 betegeknél nincs szükség az apixabán-kezelés megszakítására (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

A kezelés átmeneti felfüggesztése

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

Spinal/epiduralis anaesthesia vagy punctio

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

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

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a neuroaxiális katéter behelyezésének vagy eltávolításának időzítésével kapcsolatban apixabánt kapó gyermekeknél és serdülőknél. Ilyen esetben meg kell szakítani az apixabán-kezelést, és meg kell fontolni rövid hatástartamú, parenterális antikoaguláns alkalmazását.

Hemodinamikailag instabil tüdőembóliás, továbbá thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

A hemodinamikailag instabil tüdőembóliás betegeknél, vagy a várhatóan thrombolysissel vagy pulmonalis embolectomiával kezelendő betegeknél az apixabán nem javasolt a nem frakcionált

heparin alternatívájaként, mivel az apixabán biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív tumoros betegek

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

Vesekárosodás

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

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

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

Gyermekek és serdülők
Az apixabánt nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, ezért ezek a betegek nem kaphatnak apixabánt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Idősek

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

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

Testtömeg

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

Májkárosodás

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

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

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

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (GPT/GOT 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az apixabánt ebben a betegcsoportban óvatosan

kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixabán-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

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

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

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik egyidejűleg a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

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

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

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

- vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;

- az MVT kezelésére és a pulmonalis embolia kezelésére az apixabán nem alkalmazható, mivel a hatásosság romolhat.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik egyidejűleg a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

Csípőtáji törés műtéti kezelése

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

Laboratóriumi paraméterek

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

Segédanyagokra vonatkozó információ

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok

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

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

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

CYP3A4 és P-gp induktorok

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

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

Antikoagulánsok, thrombocytaaggregáció-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, amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.3 pont).

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

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

Az apixabánnal együtt adott klopidogrel (naponta egyszer 75 mg) vagy a 75 mg klopidogrel 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, a thrombocyta-aggregáció további gátlásának jelentős növekedésével, ha azokat a thrombocyta-aggregációt gátló szerek apixabán nélküli alkalmazásával hasonlították össze. A véralvadási vizsgálatok (PT, INR és aPTT) csak az apixabán hatásaival voltak összhangban.

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

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermeknél és serdülőnél, akiket egyidejűleg kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/nap dózisú acetilszalicilsavval.

<u>Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések</u>

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

<u>Az apixabán hatása más gyógyszerekre</u>

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

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

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

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

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

Orvosi szén

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek gyermekeknél és serdülőknél.

A fent említett interakciós adatok felnőttektől származnak, és a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket figyelembe kell venni gyermekeknél és serdülőknél is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

Az apixabán alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az apixabán biztonságosságát felnőtteknél 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, contusio, epistaxis és haematoma (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 3. táblázatban).

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), sorrendben a VTEp, az NVPF és a VTEt esetén felnőtteknél, illetve VTEt és VTE kiújulásának megelőzése esetén gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves korig).

A 3. táblázatban a gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan a mellékhatások gyakorisága a CV185325 vizsgálatból származik, amelyben az apixabánt a VTE kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére alkalmazták.

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	**VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)**	**A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)**	**Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt) felnőtt betegeknél**	**VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig)**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
Túlérzékenység, allergiás oedema és anaphylaxia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori‡
Pruritus	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori*	Gyakori
Angioedema	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Agyvérzés†	Nem ismert	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is)	Ritka	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek				
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Intraabdominalis vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem ismert	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Epistaxis	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Haemoptoe	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Légúti vérzés	Nem ismert	Ritka	Ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Hányinger	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Aranyeres vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szájüregi vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori	Nem ismert
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Rectalis vérzés, ínyvérzés	Ritka	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Nem ismert	Ritka	Nem ismert	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett szérum-alkalikusfoszfatázszint, emelkedett szérum-bilirubinszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nem ismert

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt) felnőtt betegeknél	VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig)
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Bőrkiütés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Erythema multiforme	Nem ismert	Nagyon ritka	Nem ismert	Nem ismert
Cutan vasculitis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Izomvérzés	Ritka	Ritka	Nem gyakori	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Haematuria	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori§
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Occult vér pozitivitás	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Suffusio	Gyakori	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	Gyakori
Traumás vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert

* 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).

‡ Magában foglalja az anaphylaxiás reakciót, a gyógyszer-túlérzékenységet és a túlérzékenységet.

§ Magában foglalja az erős menstruációs vérzést, a menstruációs vérzések közötti vérzést és a hüvelyi vérzést.

Az apixabán alkalmazása is 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).

Gyermekek és serdülők

Az apixabán biztonságosságát 1, I. fázisú és 3, II/III. fázisú klinikai vizsgálatban, 970 beteg bevonásával vizsgálták. Közülük 568 beteg kapott egy vagy több dózis apixabánt összesen átlagosan 1, 24, 331 és 80 nap expozícióval (lásd 5.1 pont). A betegek testtömeg alapján korrigált dózisban és életkornak megfelelő gyógyszerformában kapták az apixabánt.

Összességében az apixabán biztonságossági profilja a gyermekeknél és serdülőknél (28 napostól betöltött 18 éves korig) hasonló volt a felnőttekéhez, és általánosan konzisztens volt a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban.

Gyermekeknél és serdülőknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás az epistaxis és a kóros hüvelyi vérzés volt (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 3. táblázatban).

Gyermekeknél és serdülőknél az epistaxist (nagyon gyakori), kóros hüvelyi vérzést (nagyon gyakori), túlérzékenységet és anaphylaxiát (gyakori), pruritust (gyakori), hypotoniát (gyakori), haematocheziát (gyakori), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszintet (gyakori), alopeciát (gyakori) és beavatkozás utáni vérzést (gyakori) gyakrabban jelentették, mint az apixabánnal kezelt felnőtteknél, de azonos gyakorisági kategóriával, mint a szokásos ellátás szerinti kezelést kapó karra beosztott gyermekeknél és serdülőknél; az egyetlen kivételt a kóros hüvelyi vérzés jelentette, amelyet gyakoriként jelentettek a szokásos ellátás szerinti kezelést alkalmazó karon. Emelkedett máj transzamináz szinteket – egy eset kivételével – olyan gyermekeknél és serdülőknél jelentettek, akik egyidejűleg kemoterápiát kaptak malignus alapbetegség miatt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

Az apixabán túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. 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 a Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását (lásd 4.4 pont).

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

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

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

Ha életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt szükség van az antikoagulálás felfüggesztésére, felnőttek számára rendelkezésre áll egy szer (andexanet-alfa) a Xa faktor-inhibitorok aktivitásának felfüggesztésére (lásd 4.4 pont). Prothrombin komplex koncentrátumok (PCC-k) vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Az apixabán farmakodinámiás hatásainak megszűnése, amit a thrombinképződési tesztben beálló változások mutattak, az infúzió beadásának végén nyilvánvaló volt és a 30 perces 4 faktoros PCC infúzió kezdetétől számított 4 órán belül állt vissza a kiindulási értékekre egészséges alanyoknál. Mindamellett nincs klinikai tapasztalat az apixabánnal kezelt betegek vérzésének leállítására adott 4 faktoros PCC készítmények alkalmazására vonatkozóan. Jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabánt szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

Az apixabán farmakodinámiás hatását antagonizáló specifikus antidótumot (andexanet-alfa) nem vizsgálták gyermekek és serdülők körében (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, PCC-k alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

megközelítőleg lineáris. A gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az apixabán koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közötti lineáris összefüggés konzisztens a felnőtteknél már korábban dokumentált összefüggéssel. Ez alátámasztja az apixabán szelektív Xa faktor-gátlóként dokumentált hatásmechanizmusát.

Az alábbi 4. táblázat a dinamikus egyensúlyi állapotban várható apixabán koncentrációt és Xa faktor-ellenes aktivitást mutatja felnőtteknél, az egyes indikációkban. Azoknál a betegeknél, akik az apixabánt elektív csípő- vagy térdprotézis műtét utáni VTE megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 1,6-szoros fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik az apixabánt a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 1,7-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a betegeknél, akik az apixabánt az MVT és a PE kezelésére, illetve az MVT és a PE kiújulásának a megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 2,2-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között.

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

	apixabán C_{max} (ng/ml)	**apixabán C_{min} (ng/ml)**	**apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás maximális (NE/ml)**	**apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás minimális (NE/ml)**
	medián [5; 95 percentilis]			
VTE prevenciója: elektív csípő- vagy térdprotézis műtét				
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 apixabán-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixabán-expozíció ismerete segítségül szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túladagoláskor és sürgős műtét esetén.

Gyermekek és serdülők

Az apixabán gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálataiban az STA® Liquid Anti-Xa apixabán tesztet alkalmazták. Az ezen vizsgálatok eredményei szerint az apixabán koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás (AXA) közötti lineáris összefüggés konzisztens volt a felnőttek esetében korábban dokumentált összefüggéssel. Ez alátámasztja az apixabán szelektív Xa faktor-gátlóként dokumentált hatásmechanizmusát.

A CV185155 vizsgálatban a 9 – ≥ 35 kg testtömegcsoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} mértani átlagértékeinek (%CV) tartománya 27,1 (22,2) ng/ml és 71,9 (17,3) ng/ml között volt, ami megfelel a

$C_{min,ss}$ 30,3 (22) ng/ml és $C_{max,ss}$ 80,8 (16,8) ng/ml mértani átlagértékeknek (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rend szerinti kezelést alkalmazva, ezen AXA-tartományokban elért expozíció hasonló azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 2,5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185362 vizsgálatban a 6 – ≥ 35 kg testtömegcsoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} mértani átlagértékeinek (%CV) tartománya 67,1 (30,2) ng/ml és 213 (41,7) ng/ml között volt, ami megfelel a $C_{min,ss}$ 71,3 (61,3) ng/ml és $C_{max,ss}$ 230 (39,5) ng/ml mértani átlagértékeknek (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rend szerinti kezelést alkalmazva, ezen AXA-tartományokban elért expozíció hasonló azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185325 vizsgálatban a 6 – ≥ 35 kg testtömegcsoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} mértani átlagértékeinek (%CV) tartománya 47,1 (57,2) ng/ml és 146 (40,2) ng/ml között volt, ami megfelel a $C_{min,ss}$ 50 (54,5) ng/ml és $C_{max,ss}$ 144 (36,9) ng/ml mértani átlagértékeknek (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rend szerinti kezelést alkalmazva, ezen AXA-tartományokban elért expozíció hasonló azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatok dinamikus egyensúlyi állapotban várható expozíció és Xa faktor-ellenes aktivitás értéke alapján az apixabán koncentrációjának és az AXA-szinteknek a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek közötti fluktuációja körülbelül 3-szoros volt (minimum, maximum: 2,65–3,22) a teljes populációban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

Az apixabán statisztikailag jelentősebb redukciós hatást ért el az enoxaparinnal összehasonlítva az elsődleges kompozit végponton, (összes VTE/összhalálozás) és a súlyos VTE kompozit végponton (proximális lokalizációjú mélyvénás thrombosis, nem halálos pulmonalis embolia és VTE-val összefüggő halálozás), mind az elektív csípő-, mind a térdprotézis műtéten átesett betegek esetében (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Pivotális fázis III klinikai vizsgálatokból származó hatásossági eredmények

Vizsgálat	ADVANCE-3 (csípő)			ADVANCE-2 (térd)		
Kezelés Dózis A kezelés időtartama	Apixabán 2,5 mg per os naponta kétszer 35 ± 3 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 35 ± 3 nap	p-érték	Apixabán 2,5 mg per os naponta kétszer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg sc. naponta egyszer 12 ± 2 nap	p-érték
összes VTE /összhalálozás						
Események / betegek száma Esemény-ráta	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Relatív kockázat 95%-os CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Súlyos VTE						
Események / betegek száma Esemény-ráta	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Relatív kockázat 95%-os CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

A biztonságossági végpont [a súlyos és a CRNM vérzés, illetve az összes vérzés] hasonló arányt mutatott a 2,5 mg apixabánnal, illetve a 40 mg enoxaparinnal kezelt betegek adatainak összehasonlítása során (lásd 6. táblázat). Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

6. táblázat: Pivotális fázis III vizsgálatok vérzésekre vonatkozó eredményei *

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

* Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.
[1] Az első dózis enoxaparin (műtét előtt) beadását követő események
[2] Az első dózis apixabán (műtét után) beadását követő események

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

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

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

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

ARISTOTLE vizsgálat
Az ARISTOTLE vizsgálatban összesen 18 201 felnőtt beteget randomizáltak naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [4,7%], lásd 4.2 pont) apixabánnal vagy warfarinnal (cél INR-tartomány 2,0-3,0) végzett kettős-vak kezelésre, és a betegek a vizsgált hatóanyagot átlagosan 20 hónapig kapták. Az átlagéletkor 69,1 év, az átlagos $CHADS_2$ pontszám 2,1 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

A vizsgálatban az apixabán a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke prevenció (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 7. táblázat).

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

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

A warfarinra randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR 2-3) eltöltött időtartam (time in therapeutic range – TTR) 66% volt.
Az apixabán a warfarinhoz képest a középső TTR különböző szintjein a stroke és a szisztémás embolizáció csökkenését mutatta. A középsővel összhangban a TTR legmagasabb kvartilisában az apixabán vs. warfarin relatív hazárdja 0,73 volt (95%-os CI 0,38, 1,40).

A vizsgálatban előforduló általános 1-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében a nagyfokú vérzés és összmortalitás legfontosabb másodlagos végpontokat egy előre meghatározott hierarchikus vizsgálati stratégia szerint tesztelték. A nagyfokú vérzés és összmortalitás, mint legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében egyaránt statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeket értek el (lásd 8. táblázat). Az INR monitorozásának javításával az apixabán warfarinhoz viszonyított, az összmortalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

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

	Apixabán N = 9,088 n (%/év)	**Warfarin N = 9,052 n (%/év)**	**Relatív hazárd (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				
Összmortalitás	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Myocardialis infarctus	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* A nagyfokú vérzést az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) kritériumai szerint definiálták.
† Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés.

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

Az előre meghatározott alcsoportok, köztük a $CHADS_2$-pontszám, az életkor, a testtömeg, a nem, a vesefunkciós státusz, a korábbi stroke vagy TIA és a diabetes esetén a hatásossági eredmények összhangban voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció esetén kapott elsődleges hatásossági eredményekkel.

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

Az előre meghatározott alcsoportok, köztük a $CHADS_2$-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 felnőtt beteget, akiket a vizsgálatot végzők nem tartottak alkalmasnak a K-vitamin-antagonista-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixabán- vagy acetilszalicilsav-kezelésre randomizáltak. Az acetilszalicilsavat a vizsgálatot végző megítélése szerint napionta 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 $CHADS_2$ pontszám 2,0 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

Az AVERROES vizsgálatban a K-vitamin-antagonista-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 $CHADS_2$-pontszám = 1 és az orvos nem javasolta a K-vitamin-antagonista-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 apixabán és 1,3% volt az acetilszalicilsav esetén.

A vizsgálatban az apixabán az acetilszalicilsavhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke (haemorrhagiás, ischaemiás vagy nem meghatározott) vagy szisztémás embolizáció prevenció elsődleges végpontban (lásd 9. táblázat).

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

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

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

A nagyfokú vérzés előfordulási gyakoriságában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az apixabán és az acetilszalicilsav között (lásd 10. táblázat).

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

	Apixabán N = 2,798 n (%/év)	**Acetilszalicilsav N = 2,780 n (%/év)**	**Relatív hazárd (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 felnőtt NVAF beteget vontak be, akik ACS-ben szenvedtek (43%) és/vagy akiknél PCI-t végeztek (56%). Minden beteg háttérkezelésként P2Y12-gátló kezelésben (klopidogrel: 90,3%) részesült a helyi szokásos ellátásnak megfelelően.

A betegeket az ACS és/vagy PCI után legfeljebb 14 nappal randomizálták napi kétszer 5 mg apixabánra (vagy naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha kettő vagy több dóziscsökkentési feltétel is teljesült; 4,2% kapott alacsonyabb dózist) vagy K-vitamin-antagonistára, valamint acetilszalicilsavra (napi egyszer 81 mg) vagy placebóra. Az átlagéletkor 69,9 év volt, a randomizált betegek 94%-ánál a CHA_2DS_2-VASc pontszám > 2 volt és 47%-ánál a HAS-BLED pontszám > 3 volt. A K-vitamin-antagonistára randomizált betegek esetében a terápiás tartományban (INR 2–3) eltöltött időtartam 56% volt, a TTR alatti idő 32% és a TTR feletti idő 12% volt.

Az AUGUSTUS vizsgálat elsődleges célja a biztonságosság felmérése volt, és az elsődleges végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés volt. Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában az elsődleges biztonságossági végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés a 6. hónapra 241 (10,5%) betegnél következett be az apixabán-karon, illetve 332 (14,7%) betegnél a K-vitamin-antagonista karon (relatív hazárd 0,69, 95%-os CI: 0,58, 0,82; 2 oldalas $p < 0,0001$ a non-inferioritás és $p < 0,0001$ a szuperioritás tekintetében). A K-vitamin-antagonista esetén a TTR szerinti alcsoportok azt mutatták, hogy a legmagasabb vérzési arány a TTR legalacsonyabb kvartilisére volt jellemző. A vérzés aránya hasonló volt apixabán és a TTR legmagasabb kvartilise esetében.
Az acetilszalicilsav és a placebo összehasonlításában a 6. hónapban az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés elsődleges biztonságossági végpontja 367 (16,1%) betegnél következett be az acetilszalicilsav-karon és 204 (9,0%) betegnél a placebokaron (relatív hazárd 1,88, 95%-os CI: 1,58–2,23; 2 oldalas $p < 0,0001$).

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

Az egyéb kezelési hatásokat a vizsgálat másodlagos célkitűzéseként értékelték, összetett végpontokkal.
Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 541-nél (23,5%), míg a K-vitamin-antagonistával kezeltek közül 632-nél (27,4%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 170-nél (7,4%), míg a K-vitamin-antagonistával kezeltek 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 kezeltek közül 569-nél (24,7%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 163-nál (7,1%), míg az placebóval kezeltek közül 189-nél (8,2%) fordult elő.

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

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

és/vagy K-vitamin-antagonista csoportban pedig 1 betegnél (0,13%). Nem jelentettek szisztémás embóliás eseményt.

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

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

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

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

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

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

A vizsgálatban kimutatták, hogy az apixabán non-inferior volt az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest a kombinált elsődleges végpontban, melynek összetevői: az igazolt, recidív szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) és a VTE-vel összefüggő halálozás (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat hatásossági eredményei

	Apixabán N = 2609 n (%)	**Enoxaparin/Warfarin N = 2635 n (%)**	**Relatív kockázat (95%-os CI)**
VTE vagy VTE-vel összefüggő halálozás	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
MVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-vel összefüggő halálozás	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE vagy 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)

	Apixabán N = 2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2635 n (%)	Relatív kockázat (95%-os CI)
VTE, VTE-vel összefüggő halálozás vagy nagyfokú vérzés	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

Az elsődleges biztonságossági végpont a nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban az apixabán statisztikailag jobbnak bizonyult az elsődleges biztonságossági végpontban, mint az enoxaparin/warfarin [relatív kockázat 0,31; 95%-os konfidencia intervallum (0,17; 0,55), p-érték <0,0001] (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat vérzési eredményei

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

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

AMPLIFY-EXT vizsgálat

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

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

A vizsgálatban az apixabán mindkét dózisa statisztikailag jobb volt a placebónál az elsődleges végpontban, melynek összetevői: az ismételt szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) vagy az összmortalitás (lásd 13. táblázat).

13. táblázat: Az AMPLIFY EXT vizsgálat hatásossági eredményei

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

¥ p-érték < 0,0001

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

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

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

Az elsődleges biztonságossági végpont a kezelési időszak alatti nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban a nagyfokú vérzés előfordulási gyakorisága egyik apixabán dózis esetén sem különbözött statisztikailag a placebo esetén 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 apixabán és a placebo terápiás csoportok között (lásd 14. táblázat).

14. táblázat: Az AMPLIFY-EXT vizsgálat vérzési eredményei

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

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

Gyermekek és serdülők

A vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél (28 napostól betöltött 18 éves korig)
A CV185325 az apixabán randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálata volt a VTE kezelésére gyermekeknél és serdülőknél. Ebbe a leíró hatásossági és biztonságossági vizsgálatba 217 gyermeket és serdülőt vontak be, akik véralvadásgátló kezelést igényeltek VTE kezelése vagy a VTE kiújulásának megelőzése céljából; 137 beteg az 1. korcsoportba (12 – < 18 év), 44 beteg a 2. korcsoportba (2 – < 12 év), 32 beteg a 3. korcsoportba (28 nap – < 2 év) és 4 beteg a 4. korcsoportba (születés – < 28 nap) tartozott. A beválasztást indokló VTE-t képalkotással igazolták és függetlenül értékelték. A randomizálás előtt a betegeket a szokásos ellátás szerinti véralvadásgátló kezelésben részesítették legfeljebb 14 napig (a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt, a szokásos antikoaguláns-kezelés átlagos időtartama (SD) 4,8 (2,5) nap volt, és a betegek 92,3%-a kezdte meg a kezelést ≤ 7 napon belül). A betegeket 2:1 arányban randomizálták, és az életkornak megfelelő gyógyszerformában kaptak apixabánt (testtömeg alapján korrigált dózisban, ami megfelelt a felnőtteknél alkalmazott napi kétszer 10 mg feltöltő dózisnak 7 napig, amit napi kétszer 5 mg követett) vagy a szokásos ellátás szerinti kezelést. A 2 – < 18 éves betegeknél a szokásos ellátás szerinti kezelés kis molekulatömegű heparinokból (LMWH), nem frakcionált heparinokból (UFH) vagy K-vitamin-antagonistákból (VKA) állt. A 28 napos – < 2 éves betegeknél a szokásos ellátás csak heparinokból állt (UFH vagy LMWH). A fő kezelési időszak 42-84 napig tartott a < 2 éves betegeknél, és 84 napig a > 2 éves betegeknél. A 28 napos – < 18 éves, apixabán-kezelésre randomizált betegeknek lehetőségük volt az apixabán-kezelést további 6-12 hétig folytatni a kiterjesztett vizsgálati szakaszban.

Az elsődleges hatásossági végpont a képalkotással megerősített és elbírált összes tünetet okozó vagy tünetmentes, VTE kiújulása és VTE-vel összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő VTE-vel összefüggő halálozás egy betegnél sem. Összesen 4 (2,8%) beteg az apixabán-csoportban és 2 (2,8%) beteg a szokásos ellátás szerinti kezelést kapó csoportban tapasztalt legalább 1 elbírált, tünetet okozó vagy tünetmentes, VTE kiújulás eseményt.

Az expozíció medián időtartama az apixabán-karon kezelt 143 betegnél 84,0 nap volt. Az expozíció 67 (46,9%) betegnél haladta meg a 84 napot. Az elsődleges biztonságossági végpontot, a major és a CRNM vérzést 2 (1,4%) betegnél tapasztalták az apixabán-karon és 1 (1,4%) betegnél a szokásos ellátás szerinti kezelést alkalmazó karon, a relatív kockázat 0,99 volt (95%-os CI: 0,1; 10,8). Ez minden esetben CRNM vérzést jelentett. Minor vérzést 51 (35,7%) betegnél jelentettek az apixabán-csoportban és 21 (29,6%) betegnél a szokásos ellátás szerinti kezelést kapó csoportban; a relatív kockázat 1,19 volt (95%-os CI: 0,8; 1,8).

Major vérzést olyan vérzésként határoztak meg, amely a következő kritériumok közül egynek vagy többnek megfelel: (1) halálos vérzés; (2) klinikailag nyilvánvaló vérzés, amely a Hgb-szint legalább 20 g/l-es (2 g/dl) csökkenésével jár 24 órás időszak alatt; (3) retroperitoneális, pulmonális, intrakraniális vagy más módon a központi idegrendszert érintő vérzés; valamint (4) műtőben végzett sebészi beavatkozást (beleértve az intervenciós radiológiát) igénylő vérzés.

A CRNM vérzést olyan vérzésként határozták meg, amely a következő kritériumok egyikének vagy mind a kettőnek megfelel: (1) nyilvánvaló vérzés, amelynek kezelésére vérkészítményt adnak be, és amely nem közvetlenül az alany alapbetegségének tulajdonítható, valamint (2) olyan nem műtét során jelentkező vérzés, amely a vérzéscsillapításhoz orvosi vagy sebészi beavatkozást igényel.

Minor vérzésnek minősült a vérzés minden olyan nyilvánvaló vagy makroszkópos bizonyítéka, amely nem felel meg sem a súlyos, sem a klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés fenti kritériumainak. A menstruációs vérzést minor vérzéses eseménynek minősítették, nem pedig klinikailag jelentős, nem major vérzésnek.

Az 53 azon beteg esetén, aki belépett a kiterjesztett szakaszba és apixabán-kezelést kapott, nem jelentkezett tünetet okozó vagy tünetmentes, VTE kiújulása esemény és nem jelentettek VTE-vel összefüggő halálozást. A kiterjesztett szakaszban egy betegnél sem jelentkezett súlyos vagy CRNM vérzésnek megítélt esemény. A kiterjesztett szakaszban 8 (8/53; 15,1%) beteg tapasztalt minor vérzéses eseményeket.

Az apixabán-csoportban 3 halálozás és a szokásos ellátás szerinti kezelést alkalmazó csoportban 1 halálozás fordult elő, melyek mindegyikét a kezeléssel nem összefüggőnek ítélte meg a vizsgáló. A független eseményértékelő bizottság megítélése szerint ezen halálesetek egyike sem a VTE vagy vérzéses esemény miatt következett be.

Az apixabán gyermekekre és serdülőkre vonatkozó biztonságossági adatbázisa a VTE kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére vonatkozó CV185325 vizsgálaton alapul, amit a PREVAPIX-ALL vizsgálat és a SAXOPHONE vizsgálat egészített ki a VTE elsődleges prophylaxisára vonatkozóan, valamint az egyetlen dózist vizsgáló CV185118 vizsgálat. 970 gyermeket és serdülőt vontak be, közülük 568 beteg kapott apixabánt.

Gyermekek és serdülők esetén nincs engedélyezett javallat VTE elsődleges prophylaxisában.

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 apixabánnal vagy a szokásos ellátás szerint (szisztémás antikoaguláns-kezelés nélkül). Az apixabánt 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 15. 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 apixabán-karon 25 nap volt.

15. táblázat: Az apixabán 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, tüdőembolia, cerebralis vénás sinus thrombosis és vénás thromboemboliával összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Az elsődleges hatásossági végpont incidenciája 31 (12,1%) volt az apixabán-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 apixabán-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 apixabán-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 apixabánt vagy a szokásos thromboprofilaktikus ellátást kapták egy K-vitamin-antagonistával vagy kis molekulatömegű heparinnal. Az apixabánt 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 16. 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 apixabán-karon 331 nap volt.

16. táblázat: Az apixabán 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 apixabán-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 apixabán-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 és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Eliquis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás thromboembolia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Az apixabán naponta 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixabán az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixabán-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyénen belüli

variabilitás kb. 20%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az apixabán felszívódása gyors, egyetlen adag alkalmazása után körülbelül 2 órával éri el a csúcskoncentrációját (C_{max}).

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

Gyermekeknél és serdülőknél az apixabán teljes látszólagos clearance-e körülbelül 3,0 l/óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixabán főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixabán a legfontosabb, hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixabán szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Nem állnak rendelkezésre az apixabán plazmaprotein-kötődésére vonatkozó adatok kifejezetten gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan.

Idősek

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

Vesekárosodás

A vesekárosodás nem volt hatással az apixabán csúcskoncentrációjára. A vesefunkció

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

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

A ≥ 2 éves korú gyermekeknél és serdülőknél a súlyos vesekárosodást 30 ml/perc/1,73 m^2 testfelület (BSA) alatti becsült glomerulusfiltrációs rátaként (eGFR) határozták meg. A CV185325 vizsgálatban a 2 évesnél fiatalabb betegeknél a súlyos vesekárosodás küszöbértékének nemenkénti és születés utáni életkoronkénti meghatározása alább a 17. táblázatban található; mind egyenértékű a ≥ 2 éves korúak eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 BSA értékével.

17. táblázat: A CV185325 vizsgálat eGFR alkalmassági küszöbértékei

Születés utáni életkor (nem)	GFR referenciatartomány (ml/perc/1,73 m^2)	eGFR alkalmassági küszöbértéke*
1 hét (fiúk és lányok)	41 ± 15	≥ 8
2–8 hét (fiúk és lányok)	66 ± 25	≥ 12
> 8 hét – < 2 év (fiúk és lányok)	96 ± 22	≥ 22
2–12 év (fiúk és lányok)	133 ± 27	≥ 30
13–17 év (fiúk)	140 ± 30	≥ 30
13–17 év (lányok)	126 ± 22	≥ 30
*A CV185325 vizsgálatban való részvétel alkalmassági küszöbértéke, amelyben a becsült glomerulusfiltrációs rátát (eGFR) az ágy melletti, frissített Schwartz-egyenlettel számították ki (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ez a protokoll szerinti küszöbérték megfelelt azon eGFR-nek, amely alatt a jelölt beteget „elégtelen vesefunkciójúnak” ítéltek, ami miatt nem vehetett részt a CV185325 vizsgálatban. Minden küszöbértéket eGFR < 30% értékeként adtak meg a kornak és nemnek megfelelő GFR referenciatartomány alatt 1 szórással (SD) lévő értékből számolva. A < 2 éves korú betegek küszöbértékei egyenértékűek az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 értékkel, ami a súlyos vesekárosodás szokásos meghatározása 2 éves kor felett.		

≤ 55 ml/perc/1,73 m^2 glomerulusfiltrációs rátával rendelkező betegek nem vettek részt a CV185325 vizsgálatban, noha az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 BSA) alapján alkalmasak lettek volna. A felnőttekre vonatkozó adatok, valamint az összes apixabánnal kezelt gyermek és serdülő korlátozott mennyiségű adatai alapján nincs szükség dózismódosításra gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Az apixabán nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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 apixabán farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Nemek közötti különbségek

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

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták nemenként a gyermekeknél és serdülőknél.

Etnikai hovatartozás és rassz

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

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták az etnikai hovatartozással és a rasszal összefüggésben a gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg

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

Az apixabán alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján meghatározott fix dózison alapul.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixabán plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás [AXA], INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5-50 mg) beadását követően vizsgálták felnőtteknél. Az apixabán plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitása közötti kapcsolat legjobban egy lineáris modellel írható le. A betegeknél észlelt FK/FD összefüggés az egészséges alanyoknál tapasztalttal azonos volt.

Hasonlóképpen, a gyermekeknél és serdülőknél végzett FK/FD felmérés lineáris összefüggést mutatott az apixabán koncentrációja és az AXA között. Ez konzisztens a korábban felnőtteknél dokumentált összefüggéssel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixabán véralvadásgátlási paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységével 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 (E460)
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Al//PVC/PVdC buborékcsomagolás. 10, 20, 60, 168 és 200 filmtabletta dobozban.

60 × 1 filmtablettát és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó Al//PVC/PVdC adagonként perforált buborékcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg apixabán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

103 mg laktóz 5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)
Rózsaszín, ovális (10 mm × 5 mm), egyik oldalán „894”, másik oldalán „5” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

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 ≥ 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).

Gyermekek és serdülők

Vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alatti életkorig.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVPF) szenvedő felnőtt betegeknél
Az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át alkalmazva.

Dóziscsökkentés
Az olyan, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknél az alábbi jellemzők közül legalább 2 megtalálható, az apixabán javasolt adagja naponta kétszer 2,5 mg, szájon át alkalmazva: életkor ≥ 80 év, testtömeg ≤ 60 kg vagy a szérum kreatininszint ≥ 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) felnőtteknél
Az apixabán javasolt adagja akut mélyvénás thrombosis kezelésére és pulmonalis embolia kezelésére az első 7 nap naponta kétszer 10 mg szájon át alkalmazva, majd azt követően naponta kétszer 5 mg szájon át alkalmazva. A rendelkezésre álló orvosi irányelvek szerint a rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti kockázati tényezőkön (pl. nemrégiben lezajlott műtét, trauma, immobilizáció) kell alapulnia.

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

1. táblázat: Ajánlott adagolás (VTEt)

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

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

A VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Az apixabán-kezelést gyermekeknél és serdülőknél 28 napostól 18 év alatti életkorig legalább 5 napos kezdeti parenterális véralvadásgátló-kezelés után szabad megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Az apixabán-kezelést gyermekeknél és serdülőknél a testtömeghez kell igazítani. Az apixabán javasolt adagját ≥ 35 kg-os gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: Ajánlott adagolás VTE kezelésére és VTE kiújulásának megelőzésére ≥ 35 kg-os gyermekeknél és serdülőknél

	1–7. nap		8. napon és azután	
Testtömeg (kg)	Adagolási rend	Maximális napi adag	Adagolási rend	Maximális napi adag
≥ 35	naponta 2 × 10 mg	20 mg	naponta 2 × 5 mg	10 mg

< 35 kg-os gyermekek és serdülők esetén lásd az Eliquis granulátum felnyitásra szánt kapszulában és Eliquis bevont granulátum tasakban alkalmazási előírását.

A VTE kezelésének gyermekekre és serdülőkre vonatkozó irányelvei alapján 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 felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél
A kihagyott reggeli adagot azonnal be kell venni, amint észreveszik, és bevehető az esti adaggal együtt is. A kihagyott esti adagot csak azonos estén szabad bevenni, a beteg nem vehet be két adagot a

következő reggel. A betegnek a következő napon a szokásos, napi kétszeri adagolással kell folytatnia a kezelést.

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

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

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

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

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

Vesekárosodás

Felnőttek:

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

- az MVT kezeléséhez, a PE kezeléséhez és az MVT és a PE kiújulásának megelőzéséhez (VTEt) nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

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

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

- az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;

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

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

Gyermekek és serdülők
A felnőttekre vonatkozó adatok és a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó korlátozott mennyiségű adatok (lásd 5.2 pont) alapján nincs szükség dózismódosításra a gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az apixabán alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

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

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

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

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt, az glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)/glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubin szintje ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a Eliquis-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Eliquis elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg
VTEt – A dózis módosítása nem szükséges felnőtteknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).
NVPF –A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

Az apixabán gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása a testtömeg szerinti, rögzített adagolási renden alapul (lásd 4.2 pont).

Nemek
A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

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

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

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

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

Ha az előtt van szükség kardioverzióra, hogy a beteg 5 adag apixabánt kaphatott, 10 mg feltöltő dózist kell kapnia, majd naponta kétszer 5 mg-ot. Az adagolást le kell csökkenteni 5 mg feltöltő dózisra, majd naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha a beteg megfelel a dóziscsökkentés feltételeinek (lásd a fenti

Dóziscsökkentés és Vesekárosodás részt). A feltöltő dózist legalább 2 órával a kardioverzió előtt kell beadni (lásd 5.1 pont).

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

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

Gyermekek és serdülők
Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát 28 napos kortól, 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében kizárólag vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a kiújuló VTE megelőzése indikációban igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok újszülöttekre és egyéb javallatokra vonatkozóan (lásd még 5.1 pont). Ezért az Eliquis alkalmazása nem javasolt újszülötteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alattig, a VTE kezelésétől és a VTE kiújulásának megelőzésétől eltérő indikációban.

Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében thromboembolia megelőzése indikációban 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 felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél

Szájon át történő alkalmazásra.
Az Eliquis-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

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

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

Felnőttek számára rendelkezésre áll egy specifikus szer (andexanet-alfa), ami antagonizálja az apixabán farmakodinámiás hatását. Azonban annak biztonságosságát és hatásosságát nem határozták meg gyermekeknél és serdülőknél (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, prothrombin komplex koncentrátumok (PCC) alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Azonban nincs klinikai tapasztalat a 4 faktorú PCC készítmények alkalmazásával a vérzés visszafordítására vonatkozóan apixabánt kapó gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél.

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

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

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

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

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

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

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

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

nagyfokú vagy CRNM (klinikailag releváns, nem nagyfokú) vérzés kockázatát az apixabánnal kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont).

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermekgyógyászati betegnél, akiket együttesen kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/napi dózisú acetilszalicilsavval.

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

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

Billentyű-protézises betegek

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

Az apixabánt nem vizsgálták billentyű-protézissel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél, ezért az apixabán alkalmazása náluk nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

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

Műtét és invazív beavatkozások

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

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

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

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

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

A kezelés átmeneti felfüggesztése

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

Spinal/epiduralis anaesthesia vagy punctio

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

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

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a neuroaxiális katéter behelyezésének vagy eltávolításának időzítésével kapcsolatban apixabánt kapó gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan. Ilyen esetben meg kell szakítani az apixabán-kezelést, és meg kell fontolni rövid hatástartamú parenterális antikoaguláns alkalmazását.

Hemodinamikailag instabil tüdőembóliás, továbbá thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

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

Aktív tumoros betegek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Felnőttek
A korlátozott mennyiségű klinikai adat azt mutatja, hogy az apixabán plazmakoncentrációja a súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) emelkedett, ami megnövekedett vérzési kockázathoz vezethet. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél

(kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén (VTEp), valamint az MVT kezelésére, a PE kezelésére és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére (VTEt) az apixabánt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

Gyermekek és serdülők
Az apixabánt nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, ezért ezek a betegek nem kaphatnak apixabánt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Idősek

Az életkor előrehaladásával a vérzési kockázat fokozódhat (lásd 5.2 pont).
Ezen kívül a potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az apixabán és acetilszalicilsav kombinációt óvatosan kell alkalmazni.

Testtömeg

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

Májkárosodás

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

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

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

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

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

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

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

(lásd 4.5 pont) vagy egyéb, olyan tényezők jelenlétében, amelyek az apixabán-expozíciót növelik (pl. súlyos vesekárosodás) ennél is nagyobbra.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik egyidejűleg a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

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

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

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

- vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, és az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére az apixabánt óvatosan kell alkalmazni;

- az MVT kezelésére és a pulmonalis embolia kezelésére az apixabán nem alkalmazható, mivel a hatásosság romolhat.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik egyidejűleg a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

Laboratóriumi paraméterek

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

Segédanyagokra vonatkozó információ

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

CYP3A4 és P-gp inhibitorok

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

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

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

CYP3A4 és P-gp induktorok

Az apixabán egyidejű alkalmazása rifampicinnel, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős induktora, az apixabán átlagos AUC-értékének 54%-os és a C_{max}-értékének 42%-os csökkenését okozta. Az apixabán együttes alkalmazása más erős CYP3A4 és P-gp induktorokkal [pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] szintén az apixabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen gyógyszerekkel való együttes kezelés esetén az apixabán dózismódosítása nem szükséges, ugyanakkor azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, az apixabánt óvatosan kell alkalmazni a vénás thromboembolia megelőzésére elektív csípő- vagy térdprotézis műtét esetén, a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzésére. Az apixabán nem javasolt az MVT és a PE kezelésére azoknál a betegeknél, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mivel a hatásossága csökkenhet (lásd 4.4 pont).

Antikoagulánsok, thrombocytaaggregáció-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 amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.3 pont).

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

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

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

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

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiás válasszal reagálnak thrombocyta-aggregációt gátló szer és apixabán együttes adása esetén. Az apixabánt óvatosan kell alkalmazni, ha SSRI-kel/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).

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermekgyógyászati betegnél, akiket együttesen kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/napi dózisú acetilszalicilsavval.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések

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

Az apixabán hatása más gyógyszerekre

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

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

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

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

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

Orvosi szén

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek gyermekeknél és serdülőknél. A fent említett interakciós adatok felnőttektől származnak, és figyelembe kell venni a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket a gyermekeknél és serdülőknél is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

Gyakori mellékhatás volt a vérzés, contusio, epistaxis és haematoma (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 3. táblázatban).

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakorisági szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) sorrendben az NVPF és a VTEp vagy a VTEt esetén felnőtteknél, illetve VTEt és kiújuló VTE megelőzése esetén gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól < 18 éves korig.

A 3. táblázatban a gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan jelentett mellékhatások gyakorisága a CV185325 vizsgálatból származik, amelyben az apixabánt a VTE kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére alkalmazták.

3. 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) felnőtt betegeknél**	**VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alatti életkorig**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység, allergiás oedema és anaphylaxia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori‡
Pruritus	Nem gyakori	Nem gyakori*	Gyakori
Angioedema	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Agyvérzés†	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is)	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek			
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Intraabdominalis vérzés	Nem gyakori	Nem ismert	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Epistaxis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Légúti vérzés	Ritka	Ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hányinger	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Aranyeres vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szájüregi vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Nem ismert

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) felnőtt betegeknél	VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alatti életkorig
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Rectalis vérzés, ínyvérzés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Ritka	Nem ismert	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett szérum-alkalikusfoszfatáz-szint, emelkedett szérum-bilirubinszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Bőrkiütés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Erythema multiforme	Nagyon ritka	Nem ismert	Nem ismert
Cutan vasculitis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Izomvérzés	Ritka	Nem gyakori	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Haematuria	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori[§]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Occult vér pozitivitás	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
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	Gyakori
Traumás vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert

* 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).

‡ Magában foglalja az anaphylaxiás reakciót, a gyógyszer-túlérzékenységet és a túlérzékenységet.
§ Magában foglalja az erős menstruációs vérzést, a menstruációs vérzések közötti vérzést és a hüvelyi vérzést.

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

Gyermekek és serdülők

Az apixabán biztonságosságát 1 fázis I és 3 fázis II/III klinikai vizsgálatban, 970 beteg bevonásával vizsgálták. Közülük 568 beteg kapott egy vagy több dózis apixabánt összesen átlagosan 1, 24, 331 és 80 nap expozícióval (lásd 5.1 pont). A betegek testtömeghez igazított dózisban és életkornak megfelelő gyógyszerformában kapták az apixabánt.

Összességében az apixabán biztonságossági profilja a gyermekeknél és serdülőknél 28 napostól < 18 éves korig terjedő életkorban hasonló volt a felnőttekéhez, és általánosan konzisztens volt a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban.

Gyermekeknél és serdülőknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás az epistaxis és a kóros hüvelyi vérzés volt (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 3. táblázatban).

Gyermekeknél és serdülőknél az epistaxist (nagyon gyakori), kóros hüvelyi vérzést (nagyon gyakori), túlérzékenységet és anaphylaxiát (gyakori), pruritust (gyakori), hypotoniát (gyakori), haematocheziát (gyakori), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz szintet (gyakori), alopeciát (gyakori) és beavatkozás utáni vérzést (gyakori) gyakrabban jelentették, mint az apixabánnal kezelt felnőtteknél, de azonos gyakorisági kategóriával, mint a szokásos kezelési karra beosztott gyermekeknél és serdülőknél; az egyetlen kivételt a kóros hüvelyi vérzés jelentette, amelyet gyakoriként jelentettek a szokásos kezelést alkalmazó karon. Emelkedett máj transzaminázszinteket - egy eset kivételével - olyan gyermekeknél és serdülőknél jelentettek, akik egyidejűleg kemoterápiát kaptak malignus alapbetegség miatt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

Az apixabán túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. 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 a Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását (lásd 4.4 pont).

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

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

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

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

Az apixabán farmakodinámiás hatásást antagonizáló specifikus reverziós szert (andexanet-alfa) nem vizsgálták gyermekek és serdülők körében (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, PCC-k alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

Az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A klinikai vizsgálatból

származó, felnőttekre vonatkozó adatok kizárólag a Rotachrom® Heparin kromogén teszt esetén állnak rendelkezésre. A Xa faktor-ellenes aktivitás szoros és közvetlen lineáris összefüggést mutat az apixabán plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixabán plazma csúcskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixabán plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti összefüggés az apixabán széles dózistartományában megközelítőleg lineáris. A gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az apixabán koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közötti lineáris kapcsolat konzisztens a felnőtteknél már korábban dokumentált összefüggéssel. Ez alátámasztja az apixabán szelektív Xa faktor-gátlóként dokumentált hatásmechanizmusát.

Az alábbi 4. táblázat a dinamikus egyensúlyi állapotban várható apixabán koncentrációt és Xa faktor-ellenes aktivitást mutatja a felnőttekre vonatkozó egyes indikációkban. A nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akik az apixabánt a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 1,7-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között. Azoknál a betegeknél, akik az apixabánt az MVT és a PE kezelésére, illetve az MVT és a PE kiújulásának a megelőzésére szedik, az eredmények kevesebb mint 2,2-szeres fluktuációt mutatnak a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek között.

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

	apixabán C_{max} (ng/ml)	**apixabán C_{min} (ng/ml)**	**apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás maximális (NE/ml)**	**apixabán Xa faktor-ellenes aktivitás minimális (NE/ml)**
	medián [5; 95 percentilis]			
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 apixabán-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, egy kalibrált, mennyiségi meghatározásra alkalmas anti-Xa faktor teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixabán-expozíció ismerete segítségül szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túladagoláskor és sürgős műtét esetén.

Gyermekek és serdülők

Az apixabán gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálataiban az STA® Liquid Anti-Xa apixabán tesztet alkalmazták. Az ezen vizsgálatok eredményei szerint az apixabán koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás (AXA) közötti lineáris összefüggés konzisztens volt a felnőttek esetében korábban dokumentált összefüggéssel. Ez alátámasztja az apixabán szelektív Xa faktor-gátlóként dokumentált hatásmechanizmusát.

A CV185155 vizsgálatban a 9 – ≥ 35 kg testtömegű csoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} geometriai átlagának (%CV) tartománya 27,1 (22,2) ng/ml és 71,9 (17,3) ng/ml között volt, ami megfelel a 30,3 (22) ng/ml és 80,8 (16,8) ng/ml közötti $C_{min,ss}$ és $C_{max,ss}$ geometriai átlagának (%CV). A

gyermekgyógyászati adagolási rendet alkalmazó ezen AXA-tartományokban elért expozíció összemérhető azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 2,5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185362 vizsgálatban a 6 – ≥ 35 kg testtömegű csoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} geometriai átlagának (%CV) tartománya 67,1 (30,2) ng/ml és 213 (41,7) ng/ml között volt, ami megfelel a 71,3 (61,3) ng/ml és 230 (39,5) ng/ml közötti $C_{min,ss}$ és $C_{max,ss}$ geometriai átlagának (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rendet alkalmazó ezen AXA-tartományokban elért expozíció összemérhető azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185325 vizsgálatban a 6 – ≥ 35 kg testtömegű csoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} geometriai átlagának (%CV) tartománya 47,1 (57,2) ng/ml és 146 (40,2) ng/ml között volt, ami megfelel a 50 (54,5) ng/ml és 144 (36,9) ng/ml közötti $C_{min,ss}$ és $C_{max,ss}$ geometriai átlagának (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rendet alkalmazó ezen AXA-tartományokban elért expozíció összemérhető azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatok dinamikus egyensúlyi állapotban várható expozíció és Xa faktor-ellenes aktivitás értéke alapján az apixabán koncentrációjának és az AXA-szinteknek a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek közötti fluktuációja körülbelül 3-szoros volt (minimum, maximum: 2,65–3,22) a teljes populációban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

ARISTOTLE-vizsgálat
Az ARISTOTLE-vizsgálatban összesen 18 201 felnőtt beteget randomizáltak naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [4,7%], lásd 4.2 pont) apixabánnal vagy warfarinnal (cél INR-tartomány 2,0-3,0) végzett kettős-vak kezelésre, és a betegek a vizsgált hatóanyagot átlagosan 20 hónapig kapták. Az átlagéletkor 69,1 év, az átlagos $CHADS_2$ pontszám 2,1 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

A vizsgálatban az apixabán a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke prevenció (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 5. táblázat).

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

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

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

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

A vizsgálatban előforduló általános 1-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében a nagyfokú vérzés és összmortalitás legfontosabb másodlagos végpontokat egy előre meghatározott hierarchikus vizsgálati stratégia szerint tesztelték. A nagyfokú vérzés és összmortalitás, mint legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében egyaránt statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeket értek el (lásd 6. táblázat). Az INR monitorozásának javításával az apixabán warfarinhoz viszonyított, az összmortalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

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

	Apixabán N = 9088 n (%/év)	**Warfarin N = 9052 n (%/év)**	**Relatív hazárd (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				
Összmortalitás	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Myocardialis infarctus	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* A nagyfokú vérzést az International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH – Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság) kritériumai szerint definiálták.
† Klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés.

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

Az előre meghatározott alcsoportok, köztük a $CHADS_2$-pontszám, az életkor, a testtömeg, a nem, a vesefunkciós státusz, a korábbi stroke vagy TIA és a diabetes esetén a hatásossági eredmények összhangban voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció esetén kapott elsődleges hatásossági eredményekkel.

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

Az előre meghatározott alcsoportok, köztük a $CHADS_2$-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 felnőtt beteget, akiket a vizsgálatot végzők nem tartottak alkalmasnak a K-vitamin-antagonista-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixabán- vagy acetilszalicilsav-kezelésre randomizáltak. Az acetilszalicilsavat a vizsgálatot végző megítélése szerint napi egyszeri 81 mg-os (64%), 162 mg-os (26,9%), 243 mg-os (2,1%) vagy 324 mg-os (6,6%) adagban adták. A betegek átlagosan 14 hónapig kapták a vizsgált hatóanyagot. Az átlagéletkor 69,9 év, az átlagos $CHADS_2$ pontszám 2,0 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

Az AVERROES-vizsgálatban a K-vitamin-antagonista-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 $CHADS_2$-pontszám = 1 és az orvos nem javasolta a K-vitamin-antagonista-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 apixabán és 1,3% volt az acetilszalicilsav esetén.

A vizsgálatban az apixabán az acetilszalicilsavhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke (haemorrhagiás, ischaemiás vagy nem meghatározott) vagy szisztémás embolizáció prevenció elsődleges végpontban (lásd 7. táblázat).

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

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

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

A nagyfokú vérzés előfordulási gyakoriságában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az

apixabán és az acetilszalicilsav között (lásd 8. táblázat).

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

	Apixabán N = 2798 n (%/év)	**Acetilszalicilsav N = 2780 n (%/év)**	**Relatív hazárd (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 felnőtt NVAF beteget vontak be, akik ACS-ben szenvedtek (43%) és/vagy akiknél PCI-t végeztek (56%). Minden beteg háttérkezelésként P2Y12-gátló kezelésben (klopidogrel: 90,3%) részesült a helyi szokásos ellátásnak megfelelően.

A betegeket az ACS és/vagy PCI után legfeljebb 14 nappal randomizálták napi kétszer 5 mg apixabánra (vagy naponta kétszer 2,5 mg-ra, ha kettő vagy több dóziscsökkentési feltétel is teljesült; 4,2% kapott alacsonyabb dózist) vagy K-vitamin-antagonistára, valamint acetilszalicilsavra (napi egyszer 81 mg) vagy placebóra. Az átlagéletkor 69,9 év volt, a randomizált betegek 94%-ánál a CHA_2DS_2-VASc pontszám > 2 volt és 47%-ánál a HAS-BLED pontszám > 3 volt. A K-vitamin-antagonistára randomizált betegek esetében a terápiás tartományban (INR 2–3) eltöltött időtartam 56% volt, a TTR alatti idő 32% és a TTR feletti idő 12% volt.

Az AUGUSTUS vizsgálat elsődleges célja a biztonságosság felmérése volt, és az elsődleges végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés volt. Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában az elsődleges biztonságossági végpont az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés a 6. hónapra 241 (10,5%) betegnél következett be az apixabán-karon, illetve 332 (14,7%) betegnél a K-vitamin-antagonista karon (relatív hazárd 0,69, 95%-os CI: 0,58, 0,82; 2 oldalas $p < 0,0001$ a non-inferioritás és $p < 0,0001$ a szuperioritás tekintetében). A K-vitamin-antagonista esetén a TTR szerinti alcsoportok azt mutatták, hogy a legmagasabb vérzési arány a TTR legalacsonyabb kvartilisére volt jellemző. A vérzés aránya hasonló volt apixabán és a TTR legmagasabb kvartilise esetében.
Az acetilszalicilsav és a placebo összehasonlításában a 6. hónapban az ISTH szerinti súlyos vagy CRNM vérzés elsődleges biztonságossági végpontja 367 (16,1%) betegnél következett be az acetilszalicilsav-karon és 204 (9,0%) betegnél a placebokaron (relatív hazárd 1,88, 95%-os CI: 1,58–2,23; 2 oldalas $p < 0,0001$).

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

Az egyéb kezelési hatásokat a vizsgálat másodlagos célkitűzéseként értékelték, összetett végpontokkal.
Az apixabán és a K-vitamin-antagonista összehasonlításában a halálozás és az ismételt hospitalizáció összetett végpontja az apixabánnal kezelt betegek közül 541-nél (23,5%), míg a K-vitamin-antagonistával kezeltek közül 632-nél (27,4%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az

apixabánnal kezelt betegek közül 170-nél (7,4%), míg a K-vitamin-antagonistával kezeltek 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 kezeltek közül 569-nél (24,7%) fordult elő. A halálozás és az ischaemiás esemény (stroke, myocardialis infarctus, stent thrombosis vagy sürgős revascularisatio) összetett végpontja az acetilszalicilsavval kezelt betegek közül 163-nál (7,1%), míg az placebóval kezeltek közül 189-nél (8,2%) fordult elő.

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

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

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

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

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

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

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

A vizsgálatban kimutatták, hogy az apixabán non-inferior volt az enoxaparin/warfarin kezeléshez képest a kombinált elsődleges végpontban, melynek összetevői: az igazolt, recidív szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) és a VTE-vel összefüggő halálozás (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat hatásossági eredményei

	Apixabán N = 2609 n (%)	**Enoxaparin/Warfarin N = 2635 n (%)**	**Relatív kockázat (95%-os CI)**
VTE vagy VTE-vel összefüggő halálozás	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
MVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-vel összefüggő halálozás	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE vagy 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 apixabánnak a VTE kezdeti kezelésében mutatott hatásossága egybehangzó volt a PE [relatív kockázat 0,9; 95%-os CI (0,5; 1,6)] vagy MVT [relatív kockázat 0,8; 95%-os CI (0,5; 1,3)] miatt kezelt betegeknél. Az egyes alcsoportokban mutatott hatásossága – így az életkor, a nem, a testtömegindex (BMI), a vesefunkció, a kezelt (index) PE kiterjedése, a mélyvénás thrombosist okozó thrombus lokalizációja vagy a korábbi parenterális heparinkezelés szerint – általában konzekvens volt.

Az elsődleges biztonságossági végpont a nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban az apixabán statisztikailag jobbnak bizonyult az elsődleges biztonságossági végpontban, mint az enoxaparin/warfarin [relatív kockázat 0,31; 95%-os konfidencia intervallum (0,17; 0,55), p-érték < 0,0001] (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: Az AMPLIFY vizsgálat vérzési eredményei

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

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

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

A vizsgálatban az apixabán mindkét dózisa statisztikailag jobb volt a placebónál az elsődleges végpontban, melynek összetevői: az ismételt szimptomatikus VTE (nem halálos MVT vagy nem halálos PE) vagy az összmortalitás (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Az AMPLIFY EXT-vizsgálat hatásossági eredményei

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

¥ p-érték < 0,0001
* Azoknál a betegeknél, akiknél az összetett végponthoz számított események közül több is előfordult, csak az első eseményt jelentették (ha például egy betegnél MVT, majd egy PE is előfordult, akkor csak az MVT-t jelentették).
† Az egyes betegeknél több esemény is bekövetkezhetett, ezért mindkét kategóriába be lehetett sorolni őket.

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

Az elsődleges biztonságossági végpont a kezelési időszak alatti nagyfokú vérzés volt. A vizsgálatban a nagyfokú vérzés előfordulási gyakorisága egyik apixabán dózis esetén sem különbözött statisztikailag a placebo esetén 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 apixabán és a placebo terápiás csoportok között (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: Az AMPLIFY-EXT vizsgálat vérzési eredményei

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

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

Gyermekek és serdülők

A vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napostól < 18 éves korig

A CV185325 az apixabán randomizált, aktív kontrollos, nyílt, multicentrikus vizsgálata volt a VTE kezelésére gyermekeknél és serdülőknél. Ebbe a leíró hatásossági és biztonságossági vizsgálatba 217 gyermeket és serdülőt vontak be; akik véralvadásgátló kezelést igényeltek VTE kezelése vagy a VTE kiújulásának megelőzése céljából; 137 beteget az 1. korcsoportba (12 – < 18 év), 44 beteget a 2. korcsoportba (2 – < 12 év), 32 beteget a 3. korcsoportba (28 nap – < 2 év) és 4 beteget a 4. korcsoportba (születés – < 28 nap). A beválasztást indokló VTE-t képalkotással igazolták és függetlenül értékelték. A randomizálás előtt a betegeket a szokásos ellátás szerinti véralvadásgátló kezelésben részesítették legfeljebb 14 napig (a vizsgálati gyógyszer megkezdése előtti szokásos antikoaguláns-kezelés átlagos időtartama (SD) 4,8 (2,5) nap volt, és a betegek 92,3%-a kezdte meg a kezelést ≤ 7 napon belül). A betegeket 2:1 arányban randomizálták, és az életkornak megfelelő gyógyszerformában kaptak apixabánt (testtömeghez igazított dózisban, ami megfelelt a felnőtteknél alkalmazott napi kétszer 10 mg feltöltő dózisnak 7 napig, amit napi kétszer 5 mg követett) vagy a szokásos ellátást. A 2 – < 18 éves betegeknél a szokásos ellátás kis molekulatömegű heparinokból (LMWH), nem frakcionált heparinokból (UFH) vagy K-vitamin-antagonistákból (VKA) állt. A 28 napos – < 2 éves betegeknél a szokásos ellátás csak heparinokból állt (UFH vagy LMWH). A fő kezelési időszak 42-84 napig tartott a < 2 éves betegeknél, és 84 napig a > 2 éves betegeknél. A 28 napos – < 18 éves, apixabánra randomizált betegeknek lehetőségük volt az apixabán-kezelést további 6-12 hétig folytatni az kiterjesztett kezelési időszakban.

Az elsődleges hatásossági végpont a képalkotással megerősített és elbírált összes tünetes vagy tünetmentes kiújuló VTE és VTE-vel összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő VTE-vel összefüggő halálozás egy betegnél sem. Összesen 4 (2,8%) beteg az apixabán-csoportban és 2 (2,8%) beteg a szokásos ellátás szerinti csoportban tapasztalt legalább 1 elbírált tünetes vagy tünetmentes kiújuló VTE eseményt.

Az expozíció medián időtartama az apixabán-karon kezelt 143 betegnél 84,0 nap volt. Az expozíció 67 (46,9%) betegnél haladta meg a 84 napot. Az elsődleges biztonságossági végpontot, a nagyfokú és a CRNM vérzést 2 (1,4%) betegnél tapasztalták az apixabán-karon és 1 (1,4%) betegnél a szokásos kezelést alkalmazó karon, a relatív kockázat 0,99 volt (95%-os CI: 0,1; 10,8). Ez minden esetben CRNM vérzést jelentett. Kisfokú vérzést 51 (35,7%) betegnél jelentettek az apixabán-csoportban és 21 (29,6%) betegnél a szokásos ellátás szerinti csoportban; a relatív kockázat 1,19 volt (95%-os CI: 0,8; 1,8).

Súlyos vérzést olyan vérzésként határoztak meg, amely a következő kritériumok közül egynek vagy többnek megfelel: (i) halálos vérzés; (ii) klinikailag nyilvánvaló vérzés, amely a Hgb legalább 20 g/l

(2 g/dl) csökkenésével jár 24 órás időszak alatt; (iii) retroperitoneális, pulmonális, intrakraniális vagy más módon a központi idegrendszert érintő vérzés; valamint (iv) sebészeti beavatkozást igénylő vérzés műtőben (beleértve az intervenciós radiológiát).

A CRNM vérzést olyan vérzésként határozták meg, amely a következő kritériumok egyikének vagy mind a kettőnek megfelel: (i) nyilvánvaló vérzés, amelyre vérkészítményt adnak be, és amely nem közvetlenül az alany alapbetegségének tulajdonítható, valamint (ii) olyan műtőn kívüli vérzés, amely a vérzéscsillapításhoz orvosi vagy sebészeti beavatkozást igényel.

Kisfokú vérzésnek minősült a vérzés minden olyan nyilvánvaló vagy makroszkópos bizonyítéka, amely nem felel meg sem a súlyos, sem a klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés fenti kritériumainak. A menstruációs vérzést enyhe vérzéses eseménynek minősítették, nem pedig klinikailag jelentős nem súlyos vérzésnek.

Az 53 azon beteg esetén, aki belépett a kiterjesztett szakaszba és apixabán-kezelést kapott, nem jelentkezett tünetes vagy tünetmentes kiújuló VTE esemény és nem jelentettek VTE-vel összefüggő halálozást. A kiterjesztett szakaszban egy betegnél sem jelentkezett súlyos vagy CRNM vérzésnek megítélt esemény. A kiterjesztett szakaszban nyolc (8/53; 15,1%) beteg tapasztalt kisfokú vérzéses eseményeket.

Az apixabán-csoportban 3 halálozás és a szokásos ellátást alkalmazó csoportban 1 halálozás fordult elő, melyek mindegyikét a kezeléssel nem összefüggőnek ítélte meg a vizsgáló. A független Eseményértékelő Bizottság megítélése szerint ezen halálesetek egyike sem a VTE vagy vérzéses esemény miatt következett be.

Az apixabán gyermekekre és serdülőkre vonatkozó biztonságossági adatbázisa a VTE kezelésére és a kiújuló VTE megelőzésére vonatkozó CV185325 vizsgálaton alapul, amit a PREVAPIX-ALL vizsgálat és a SAXOPHONE vizsgálat egészített ki a VTE elsődleges prophylaxisára vonatkozóan, valamint az egyetlen dózist vizsgáló CV185118 vizsgálat. 970 gyermeket és serdülőt vontak be, közülük 568 beteg kapott apixabánt.

Gyermekek és serdülők esetén nincs engedélyezett javallat VTE elsődleges prophylaxisában.

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 apixabánnal vagy a szokásos ellátás szerint (szisztémás antikoaguláns-kezelés nélkül). Az apixabánt 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 13. 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 apixabán-karon 25 nap volt.

13. táblázat: Az apixabán adagolása a PREVAPIX-ALL vizsgálatban

Testömegtartomány	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, tüdőembolia, cerebralis vénás sinusthrombosis és vénás thromboemboliával összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Az elsődleges hatásossági végpont incidenciája 31 (12,1%) volt az apixabán-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 apixabán-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 apixabán-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 apixabánt vagy a szokásos thromboprofilaktikus ellátást kapták egy K-vitamin-antagonistával vagy kis molekulatömegű heparinnal. Az apixabánt 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 14. 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 apixabán-karon 331 nap volt.

14. táblázat: Az apixabán 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 apixabán-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 apixabán-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 és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Eliquis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás

thromboembolia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Az apixabán naponta 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixabán az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixabán-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyénen belüli variabilitás kb. 20%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az apixabán felszívódása gyors, egyetlen adag alkalmazása után körülbelül 2 órával éri el a csúcskoncentrációját (C_{max}).

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

Gyermekeknél és serdülőknél az apixabán teljes látszólagos clearance-e körülbelül 3,0 l/óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixabán főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8,

2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixabán a legfontosabb, hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixabán szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Nem állnak rendelkezésre az apixabán plazmaprotein-kötődésére vonatkozó adatok kifejezetten gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan.

Idősek

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

Vesekárosodás

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

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

A ≥ 2 éves korú gyermekeknél és serdülőknél a súlyos vesekárosodást 30 ml/perc/1,73 m^2 testfelület (BSA) alatti becsült glomerulusfiltrációs rátaként (eGFR) határozták meg. Az CV185325 vizsgálatban a 2 évesnél fiatalabb betegeknél a súlyos vesekárosodás küszöbértékének nemenkénti és születés utáni életkoronkénti meghatározása alább a 15. táblázatban található; mind egyenértékű a ≥ 2 éves korúak eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 BSA értékével.

15. táblázat: A CV185325 vizsgálat eGFR alkalmassági küszöbértékei

Születés utáni életkor (nem)	GFR referenciatartomány (ml/perc/1,73 m^2)	eGFR alkalmassági küszöbértéke*
1 hét (fiúk és lányok)	41 ± 15	≥ 8
2–8 hét (fiúk és lányok)	66 ± 25	≥ 12
> 8 hét – < 2 év (fiúk és lányok)	96 ± 22	≥ 22
2–12 év (fiúk és lányok)	133 ± 27	≥ 30
13–17 év (fiúk)	140 ± 30	≥ 30
13–17 év (lányok)	126 ± 22	≥ 30

*A CV185325 vizsgálatban való részvétel alkalmassági küszöbértéke, amelyben a becsült glomerulusfiltrációs rátát (eGFR) az ágy melletti, frissített Schwartz-egyenlettel számították ki (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ez a protokoll szerinti küszöbérték megfelelt azon eGFR-nek, amely alatt a jelölt beteget „elégtelen vesefunkciójúnak" ítéltek, ami miatt nem vehetett részt a CV185325 vizsgálatban. Minden küszöbértéket eGFR < 30% értékeként adtak meg a kornak és nemnek megfelelő GFR referenciatartomány alatt 1 szórással (SD) lévő értékből számolva. A < 2 éves korú betegek küszöbértékei egyenértékűek az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 értékkel, ami a súlyos veseelégtelenség hagyományos meghatározása > 2 éves kor felett.

≤ 55 ml/perc/1,73 m^2 glomerulusfiltrációs rátával rendelkező betegek nem vettek részt a CV185325 vizsgálatban, noha az enyhe és középsúlyos vesekárosodás (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 BSA) alapján alkalmasak lettek volna. A felnőttekre vonatkozó adatok, valamint

az összes apixabánnal kezelt gyermek és serdülő korlátozott adatai alapján nincs szükség dózismódosításra gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Az apixabán nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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 apixabán farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Nemek közötti különbségek

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

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták nemenként a gyermekeknél és serdülőknél.

Etnikai hovatartozás és rassz

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

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták az etnikai hovatartozással és a rasszal összefüggésben a gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg

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

Az apixabán alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél a testtömeghez igazított adagolási rend szerinti rögzített dózison alapul.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixabán plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás [AXA], INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5-50 mg) beadását követően vizsgálták felnőtteknél. Az apixabán plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitása közötti kapcsolat legjobban egy lineáris modellel írható le. A betegeknél észlelt FK/FD összefüggés az egészséges alanyoknál tapasztalttal azonos volt.

Hasonlóképpen, a gyermekeknél és serdülőknél végzett FK/FD felmérés lineáris összefüggést mutatott az apixabán koncentrációja és az AXA között. Ez konzisztens a korábban felnőtteknél dokumentált kapcsolattal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixabán véralvadásgátlási paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységével 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 (E460)
kroszkarmellóz-nátrium
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 0,15 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,15 mg apixabánt tartalmaz kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Legfeljebb 124 mg szacharózt tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum felnyitásra szánt kapszulában.
A granulátum fehér vagy törtfehér. Kemény kapszulában kerül forgalomba, amelynek alsó része átlátszó és a felső része átlátszatlan és sárga, és azt az alkalmazás előtt fel kell nyitni.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése 4 kg – < 5 kg-os gyermekeknél
Az apixabán-kezelést gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig) legalább 5 napos kezdeti parenterális véralvadásgátló-kezelés után szabad megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Az apixabán javasolt adagját a beteg testtömege alapján kell meghatározni, amint azt az 1. táblázat mutatja. A dózist a testtömeg alapján módosítani kell a kezelés során. A ≥ 35 kg testtömegű betegeknek a 2,5 mg-os és 5 mg-os Eliquis filmtabletta adható naponta kétszer, nem túllépve a maximális napi adagot. Az adagolásra vonatkozó utasításokat lásd az Eliquis 2,5 mg és 5 mg filmtabletta alkalmazási előírásában.

Az adagolási táblázatban nem szereplő testtömegeknél nem adható adagolási javaslat.

1. táblázat: Ajánlott adagolás VTE kezelésére és VTE kiújulásának megelőzésére gyermekeknél és serdülőknél, a kg-ban megadott testtömeg alapján

		1–7. nap		8. napon és azután	
Gyógyszerforma	Testtömeg (kg)	Adagolási rend	Maximális napi adag	Adagolási rend	Maximális napi adag
Granulátum felnyitásra szánt kapszulában, 0,15 mg	4 – < 5	naponta 2 × 0,6 mg	1,2 mg	naponta 2 × 0,3 mg	0,6 mg
Bevont granulátum tasakban, 0,5 mg, 1,5 mg 2,0 mg	5 – < 6	naponta 2 × 1 mg	2 mg	naponta 2 × 0,5 mg	1 mg
	6 – < 9	naponta 2 × 2 mg	4 mg	naponta 2 × 1 mg	2 mg
	9 – < 12	naponta 2 × 3 mg	6 mg	naponta 2 × 1,5 mg	3 mg
	12 – < 18	naponta 2 × 4 mg	8 mg	naponta 2 × 2 mg	4 mg
	18 – < 25	naponta 2 × 6 mg	12 mg	naponta 2 × 3 mg	6 mg
	25 – < 35	naponta 2 × 8 mg	16 mg	naponta 2 × 4 mg	8 mg
Filmtabletta, 2,5 mg és 5,0 mg	≥ 35	naponta 2 × 10 mg	20 mg	naponta 2 × 5 mg	10 mg

A VTE kezelésének gyermekekre és serdülőkre vonatkozó irányelvei alapján a kezelés teljes időtartamát a kezelés előnyének és a vérzés kockázatának gondos mérlegelését követően, egyénileg kell meghatározni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag
A kihagyott reggeli adagot azonnal be kell venni, amint észreveszik, és bevehető az esti adaggal együtt is. A kihagyott esti adagot csak ugyanazon az estén szabad bevenni, a beteg nem vehet be két adagot a következő reggel. A betegnek a következő napon a szokásos, napi kétszeri adagolással kell folytatnia a kezelést.

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

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

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

Vesekárosodás

Felnőttek
Az enyhe, illetve közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekre az alábbi ajánlások vonatkoznak:

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők
A felnőttekre vonatkozó adatok és a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adatok (lásd 5.2 pont) alapján nincs szükség dózismódosításra a gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Az apixabán alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Az Eliquis ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő felnőtt 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)/glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintje 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubin szintje ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a Eliquis-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Eliquis-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg
Az apixabán alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján meghatározott, fix dózison alapul (lásd 4.2 pont).

Nemek
A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (28 napos kortól betöltött 18 éves korig) esetében kizárólag vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése indikációban igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok újszülöttekre és egyéb javallatokra vonatkozóan (lásd még 5.1 pont). Ezért az Eliquis alkalmazása nem javasolt újszülötteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig) a VTE kezelésétől és a VTE kiújulásának megelőzésétől eltérő indikációban.

Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében thromboembolia megelőzése indikációban 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.
A felnyitásra szánt kapszulák kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgálnak.

A felnyitásra szánt kapszulát NEM szabad lenyelni. A kapszulát fel kell nyitni és a teljes tartalmát folyadékba kell önteni, majd be kell adni. Az Eliquis granulátumot vízzel vagy bébitápszerrel kell összekeverni, a használati útmutatóban leírtak szerint. A folyékony keveréket az elkészítés után 2 órán belül be kell adni. Másik lehetőségként, a nyelési nehézségben szenvedő betegeknél a folyékony keverék gastrostomiás tubuson vagy nasogastricus szondán keresztül is beadható.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó részletes utasításokat a használati útmutató tartalmazza.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

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

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

Felnőttek számára rendelkezésre áll egy specifikus antagonista szer (andexanet-alfa), ami antagonizálja az apixabán farmakodinámiás hatását. Azonban annak biztonságosságát és hatásosságát nem határozták meg gyermekeknél és serdülőknél (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, prothrombin komplex koncentrátumok (PCC) alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Azonban nincs klinikai tapasztalat a 4 faktoros PCC készítmények alkalmazásával a vérzés megszüntetésére vonatkozóan apixabánt kapó gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél.

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

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

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

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

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

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermeknél és serdülőnél, akiket egyidejűleg kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/napi dózisú acetilszalicilsavval.

Billentyű-protézises betegek

Az apixabánt nem vizsgálták billentyű-protézissel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél, ezért az apixabán alkalmazása náluk nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az apixabán, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknél (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I

antitestek) a DOAC-kezelés visszatérő thromboticus események magasabb gyakoriságával társulhat a K-vitamin-antagonistákhoz képest.

Műtét és invazív beavatkozások

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

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

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

Az invazív beavatkozás vagy sebészi beavatkozás után az apixabán-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 betegeknél nincs szükség az apixabán-kezelés megszakítására (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

A kezelés átmeneti felfüggesztése

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

Spinal/epiduralis anaesthesia vagy punctio

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a neuroaxiális katéter behelyezésének vagy eltávolításának időzítésével kapcsolatban apixabánt kapó gyermekeknél és serdülőknél. Ilyen esetben meg kell szakítani az apixabán-kezelést, és meg kell fontolni rövid hatástartamú parenterális antikoaguláns alkalmazását.

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

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

Hemodinamikailag instabil tüdőembóliás, továbbá thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

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

Aktív tumoros betegek

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

Vesekárosodás

Gyermekek és serdülők
Az apixabánt nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, ezért ezek a betegek nem kaphatnak apixabánt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

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

Testtömeg

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

Májkárosodás

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Az apixabán ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő felnőtt 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 ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az apixabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixabán-kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

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

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik egyidejűleg a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

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

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

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

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

- a VTE kezelésére az apixabán nem alkalmazható, mivel a hatásosság romolhat.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik egyidejűleg a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak (lásd 4.5 pont).

Csípőtáji törés műtéti kezelése

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

Laboratóriumi paraméterek

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

Segédanyagokra vonatkozó információ

Az Eliquis szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek gyermekeknél és serdülőknél. Az alább említett interakciós adatok felnőttektől származnak, és a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket figyelembe kell venni gyermekeknél és serdülőknél is.

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

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

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

CYP3A4 és P-gp induktorok

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

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

Antikoagulánsok, thrombocytaaggregáció-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, 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).

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

Az apixabánnal együtt adott klopidogrel (naponta egyszer 75 mg) vagy a 75 mg klopidogrel 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, a thrombocyta-aggregáció további gátlásának jelentős növekedésével, ha azokat a thrombocytaaggregációt-gátló szerek apixabán nélküli alkalmazásával hasonlították össze. A véralvadási vizsgálatok (PT, INR és aPTT) csak az apixabán hatásaival voltak összhangban.

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

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermeknél és serdülőnél, akiket egyidejűleg kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/nap dózisú acetilszalicilsavval.

<u>Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések</u>

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

<u>Az apixabán hatása más gyógyszerekre</u>

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

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

Digoxin

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

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

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

Orvosi szén

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek gyermekeknél és serdülőknél. A fent említett interakciós adatok felnőttektől származnak, és a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket figyelembe kell venni gyermekeknél és serdülőknél is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

Az apixabán alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek
Az apixabán 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, contusio, epistaxis és haematoma (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), sorrendben a VTEp, az NVPF és a VTEt esetén felnőtteknél, illetve VTEt és VTE kiújulásának megelőzése esetén gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves korig).

A 2. táblázatban a gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan a mellékhatások gyakorisága a CV185325 vizsgálatból származik, amelyben az apixabánt a VTE kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére alkalmazták.

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	**VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)**	**A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)**	**Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt) felnőtt betegeknél**	**VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig)**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
Túlérzékenység, allergiás oedema és anaphylaxia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori‡
Pruritus	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori*	Gyakori
Angiooedema	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Agyvérzés†	Nem ismert	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is)	Ritka	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek				
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Intraabdominalis vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem ismert	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Epistaxis	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Haemoptoe	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Légúti vérzés	Nem ismert	Ritka	Ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Hányinger	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Aranyeres vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szájüregi vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori	Nem ismert
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Rectalis vérzés, ínyvérzés	Ritka	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Nem ismert	Ritka	Nem ismert	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt) felnőtt betegeknél	VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél (28 napos kortól betöltött 18 éves életkorig)
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett szérum-alkalikusfoszfatázszint, emelkedett szérum-bilirubinszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Bőrkiütés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Erythema multiforme	Nem ismert	Nagyon ritka	Nem ismert	Nem ismert
Cutan vasculitis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Izomvérzés	Ritka	Ritka	Nem gyakori	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Haematuria	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori§
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Occult vér pozitivitás	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Suffusio	Gyakori	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	Gyakori
Traumás vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert

* 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).

‡ Magában foglalja az anaphylaxiás reakciót, a gyógyszer-túlérzékenységet és a túlérzékenységet.
§ Magában foglalja az erős menstruációs vérzést, a menstruációs vérzések közötti vérzést és a hüvelyi vérzést.

Gyermekek és serdülők
Az apixabán biztonságosságát 1, I. fázisú és 3, II/III. fázisú klinikai vizsgálatban, 970 beteg bevonásával vizsgálták. Közülük 568 beteg kapott egy vagy több dózis apixabánt összesen átlagosan 1, 24, 331 és 80 nap expozícióval (lásd 5.1 pont). A betegek testtömeg alapján korrigált dózisban és életkornak megfelelő gyógyszerformában kapták az apixabánt.

Összességében az apixabán biztonságossági profilja a gyermekeknél és serdülőknél (28 napostól betöltött 18 éves korig) hasonló volt a felnőttekéhez, és általánosan konzisztens volt a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban.

Gyermekeknél és serdülőknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás az epistaxis és a kóros hüvelyi vérzés volt (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

Gyermekeknél és serdülőknél az epistaxist (nagyon gyakori), kóros hüvelyi vérzést (nagyon gyakori), túlérzékenységet és anaphylaxiát (gyakori), pruritust (gyakori), hypotoniát (gyakori), haematocheziát (gyakori), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszintet (gyakori), alopeciát (gyakori) és beavatkozás utáni vérzést (gyakori) gyakrabban jelentették, mint az apixabánnal kezelt felnőtteknél, de azonos gyakorisági kategóriával, mint a szokásos ellátás szerinti kezelést kapó karra beosztott gyermekeknél és serdülőknél; az egyetlen kivételt a kóros hüvelyi vérzés jelentette, amelyet gyakoriként jelentettek a szokásos ellátás szerinti kezelést alkalmazó karon. Emelkedett máj transzaminázszinteteket – egy eset kivételével – olyan gyermekeknél és serdülőknél jelentettek, akik egyidejűleg kemoterápiát kaptak malignus alapbetegség miatt.

Az apixabán alkalmazása is 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 Túladagolás

Az apixabán túladagolása 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 a Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását (lásd 4.4 pont).

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

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

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

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

Az apixabán farmakodinámiás hatásást antagonizáló specifikus szert (andexanet-alfa) nem vizsgálták gyermekek és serdülők körében (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, PCC-k alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

Az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az apixabán koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közötti

lineáris összefüggés konzisztens a felnőtteknél már korábban dokumentált összefüggéssel. Ez alátámasztja az apixabán szelektív Xa faktor-gátlóként dokumentált hatásmechanizmusát. Az alább bemutatott Xa faktor-ellenes aktivitási eredményeket az STA® Liquid Anti-Xa Apixaban teszttel kapták.

A CV185155 vizsgálatban a 9 – ≥ 35 kg testtömegű csoportokban az AXA_{min} és AXA_{max} mértani átlagértékeinek (%CV) tartománya 27,1 (22,2) ng/ml és 71,9 (17,3) ng/ml között volt, ami megfelel a $C_{min,ss}$ 30,3 (22) ng/ml és $C_{max,ss}$ 80,8 (16,8) ng/ml mértani átlagértékekenek (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rend szerinti kezelést alkalmazva, ezen AXA-tartományokban elért expozíció hasonló azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 2,5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185362 vizsgálatban a 6 – ≥ 35 kg testtömegű csoportokan az AXA_{min} és AXA_{max} mértani átlagértékeinek (%CV) tartománya 67,1 (30,2) ng/ml és 213 (41,7) ng/ml között volt, ami megfelel a $C_{min,ss}$ 71,3 (61,3) ng/ml és $C_{max,ss}$ 230 (39,5) ng/ml mértani átlagértékeknek (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rend szerinti kezelést alkalmazva, AXA-tartományokban elért expozíció hasonló azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185325 vizsgálatban a 6 – ≥ 35 kg testtömegű csoportokan az AXA_{min} és AXA_{max} mértani átlagértékeinek (%CV) tartománya 47,1 (57,2) ng/ml és 146 (40,2) ng/ml között volt, ami megfelel a $C_{min,ss}$ 50 (54,5) ng/ml és $C_{max,ss}$ 144 (36,9) ng/ml mértani átlagértékeknek (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rend szerinti kezelést alkalmazva, ezen AXA-tartományokban elért expozíció hasonló azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatok dinamikus egyensúlyi állapotban várható expozíció és Xa faktor-ellenes aktivitás értéke alapján az apixabán koncentrációjának és az AXA-szinteknek a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek közötti fluktuációja körülbelül 3-szoros volt (minimum, maximum: 2,65–3,22) a teljes populációban.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél (28 napostól betöltött 18 éves korig)

A CV185325 az apixabán randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálata volt a VTE kezelésére gyermekeknél és serdülőknél. Ebbe a leíró hatásossági és biztonságossági vizsgálatba 217 gyermeket és serdülőt vontak be, akik véralvadásgátló kezelést igényeltek VTE kezelése vagy a VTE kiújulásának megelőzése céljából; 137 beteg az 1. korcsoportba (12 – < 18 év), 44 beteg a 2. korcsoportba (2 – < 12 év), 32 beteg a 3. korcsoportba (28 nap – < 2 év) és 4 beteg a 4. korcsoportba (születés – < 28 nap) tartozott. A beválasztást indokló VTE-t képalkotással igazolták és függetlenül értékelték. A randomizálás előtt a betegeket a szokásos ellátás szerinti véralvadásgátló kezelésben részesítették legfeljebb 14 napig (a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt, a szokásos antikoaguláns-kezelés átlagos időtartama (SD) 4,8 (2,5) nap volt, és a betegek 92,3%-a kezdte meg a kezelést ≤ 7 napon belül). A betegeket 2:1 arányban randomizálták, és az életkornak megfelelő gyógyszerformában kaptak apixabánt (testtömeg alapján meghatározott dózisban, ami megfelelt a felnőtteknél alkalmazott napi kétszer 10 mg feltöltő dózisnak 7 napig, amit napi kétszer 5 mg követett) vagy a szokásos ellátás szerinti kezelést. A 2 – < 18 éves betegeknél a szokásos ellátás szerinti kezelés kis molekulatömegű heparinokból (LMWH), nem frakcionált heparinokból (UFH) vagy K-vitamin-antagonistákból (VKA) állt. A 28 napos – < 2 éves betegeknél a szokásos ellátás csak heparinokból állt (UFH vagy LMWH). A fő kezelési időszak 42-84 napig tartott a < 2 éves betegeknél,

és 84 napig a > 2 éves betegeknél. A 28 napos – < 18 éves, apixabán-kezelésra randomizált betegeknek lehetőségük volt az apixabán-kezelést további 6-12 hétig folytatni az kiterjesztett vizsgálati szakaszban.

Az elsődleges hatásossági végpont a képalkotással megerősített és elbírált összes tünetet okozó vagy tünetmentes, VTE kiújulás és VTE-vel összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő VTE-vel összefüggő halálozás egy betegnél sem. Összesen 4 (2,8%) beteg az apixabán-csoportban és 2 (2,8%) beteg a szokásos ellátás szerinti kezelést kapó csoportban tapasztalt legalább 1 elbírált, tünetet okozó vagy tünetmentes, VTE kiújulás eseményt.

Az expozíció medián időtartama az apixabán-karon kezelt 143 betegnél 84,0 nap volt. Az expozíció 67 (46,9%) betegnél haladta meg a 84 napot. Az elsődleges biztonságossági végpontot, a nagyfokú és a CRNM vérzést 2 (1,4%) betegnél tapasztalták az apixabán-karon és 1 (1,4%) betegnél a szokásos ellátás szerinti kezelést alkalmazó karon, a relatív kockázat 0,99 volt (95%-os CI: 0,1; 10,8). Ez minden esetben CRNM vérzést jelentett. Kisfokú vérzést 51 (35,7%) betegnél jelentettek az apixabán-csoportban és 21 (29,6%) betegnél a szokásos ellátás szerinti kezelést kapó csoportban; a relatív kockázat 1,19 volt (95%-os CI: 0,8; 1,8).

Major vérzést olyan vérzésként határoztak meg, amely a következő kritériumok közül egynek vagy többnek megfelel: (1) halálos vérzés; (2) klinikailag nyilvánvaló vérzés, amely a Hgb-szint legalább 20 g/l-es (2 g/dl) csökkenésével jár 24 órás időszak alatt; (3) retroperitoneális, pulmonális, intrakraniális vagy más módon a központi idegrendszert érintő vérzés; valamint (4) műtőben végzett sebészi beavatkozást (beleértve az intervenciós radiológiát) igénylő vérzés.

A CRNM vérzést olyan vérzésként határozták meg, amely a következő kritériumok egyikének vagy mind a kettőnek megfelel: (1) nyilvánvaló vérzés, amelynek kezelésére vérkészítményt adnak be, és amely nem közvetlenül az alany alapbetegségének tulajdonítható, valamint (2) olyan nem műtét során jelentkező vérzés, amely a vérzéscsillapításhoz orvosi vagy sebészi beavatkozást igényel.

Minor vérzésnek minősült a vérzés minden olyan nyilvánvaló vagy makroszkópos bizonyítéka, amely nem felel meg sem a súlyos, sem a klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés fenti kritériumainak. A menstruációs vérzést minor vérzéses eseménynek minősítették, nem pedig klinikailag jelentős, nem major vérzésnek.

Az 53 azon beteg esetén, aki belépett a kiterjesztett szakaszba és apixabán-kezelést kapott, nem jelentkezett tüneteket okozó vagy tünetmentes, VTE kiújulás esemény és nem jelentettek VTE-vel összefüggő halálozást. A kiterjesztett szakaszban egy betegnél sem jelentkezett súlyos vagy CRNM vérzésnek megítélt esemény. A kiterjesztett szakaszban 8 (8/53; 15,1%) beteg tapasztalt minor vérzéses eseményeket.

Az apixabán-csoportban 3 halálozás és a szokásos ellátás szerinti kezelést alkalmazó csoportban 1 halálozás fordult elő, melyek mindegyikét a kezeléssel nem összefüggőnek ítélte meg a vizsgáló. A független eseményértékelő bizottság megítélése szerint ezen halálesetek egyike sem a VTE vagy vérzéses esemény miatt következett be.

Az apixabán gyermekekre és serdülőkre vonatkozó biztonságossági adatbázisa a VTE kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére vonatkozó CV185325 vizsgálaton alapul, amit a PREVAPIX-ALL vizsgálat és a SAXOPHONE vizsgálat egészített ki a VTE elsődleges prophylaxisára vonatkozóan, valamint az egyetlen dózist vizsgáló CV185118 vizsgálat. 970 gyermeket és serdülőt vontak be, közülük 568 beteg kapott apixabánt.

Gyermekek és serdülők esetén nincs engedélyezett javallat VTE elsődleges prophylaxisában.

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 apixabánnal vagy a szokásos ellátás szerint (szisztémás antikoaguláns-kezelés nélkül). Az apixabánt 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 3. 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 apixabán-karon 25 nap volt.

3. táblázat: Az apixabán 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, tüdőembolia, cerebralis vénás sinusthrombosis és vénás thromboemboliával összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Az elsődleges hatásossági végpont incidenciája 31 (12,1%) volt az apixabán-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 apixabán-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 apixabán-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 apixabánt vagy a szokásos thromboprofilaktikus ellátást kapták egy K-vitamin-antagonistával vagy kis molekulatömegű heparinnal. Az apixabánt 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 4. 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 apixabán-karon 331 nap volt.

4. táblázat: Az apixabán 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

Testtömegtartomány	Adagolási rend
≥ 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 apixabán-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 apixabán-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 és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Eliquis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás thromboembolia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apixabán felszívódása gyermekeknél és serdülőknél gyors, egyetlen adag alkalmazása után körülbelül 2 órával éri el a csúcskoncentrációját (C_{max}).

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

Az apixabán naponta 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixabán az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixabán-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyénen belüli variabilitás kb. 20%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

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

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

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

Gyermekeknél és serdülőknél az apixabán teljes látszólagos clearance-e körülbelül 3,0 l/óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixabán főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixabán a legfontosabb, hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixabán szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Vesekárosodás

A ≥ 2 éves korú gyermekeknél és serdülőknél a súlyos vesekárosodást 30 ml/perc/1,73 m^2 testfelület (BSA) alatti becsült glomerulusfiltrációs rátaként (eGFR) határozták meg. Az CV185325 vizsgálatban a 2 évesnél fiatalabb betegeknél a súlyos vesekárosodás küszöbértékének nemenkénti és születés utáni életkoronkénti meghatározása alább az 5. táblázatban található; mind egyenértékű a ≥ 2 éves korúak eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 BSA értékével.

5. táblázat: A CV185325 vizsgálat eGFR alkalmassági küszöbértékei

Születés utáni életkor (nem)	GFR referenciatartomány (ml/perc/1,73 m^2)	eGFR alkalmassági küszöbértéke*
1 hét (fiúk és lányok)	41 ± 15	≥ 8
2–8 hét (fiúk és lányok)	66 ± 25	≥ 12
> 8 hét – < 2 év (fiúk és lányok)	96 ± 22	≥ 22
2–12 év (fiúk és lányok)	133 ± 27	≥ 30
13–17 év (fiúk)	140 ± 30	≥ 30
13–17 év (lányok)	126 ± 22	≥ 30

*A CV185325 vizsgálatban való részvétel alkalmassági küszöbértéke, amelyben a becsült glomerulusfiltrációs rátát (eGFR) az ágy melletti, frissített Schwartz-egyenlettel számították ki (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ez a protokoll szerinti küszöbérték megfelelt azon eGFR-nek, amely alatt a jelölt beteget „elégtelen vesefunkciójúnak” ítéltek, ami miatt nem vehetett részt a CV185325 vizsgálatban. Minden küszöbértéket eGFR < 30% értékeként adtak meg a kornak és nemnek megfelelő GFR referenciatartomány alatt 1 szórással (SD) lévő értékből számolva. A < 2 éves korú betegek küszöbértékei egyenértékűek az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 értékkel, ami a súlyos vesekárosodás szokásos meghatározása > 2 éves kor felett.

≤ 55 ml/perc/1,73 m^2 glomerulusfiltrációs rátával rendelkező betegek nem vettek részt a CV185325 vizsgálatban, noha az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 BSA) alapján alkalmasak lettek volna. A felnőttekre vonatkozó adatok, valamint az összes apixabánnal kezelt gyermek és serdülő korlátozott mennyiségű adatai alapján nincs szükség dózismódosításra gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén.

Az apixabán nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2. és 5.2 pont).

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

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

Májkárosodás

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

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 apixabán farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

Nemek közötti különbségek

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták nemenként a gyermekeknél és serdülőknél.

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

Etnikai hovatartozás és rassz

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták az etnikai hovatartozással és a rasszal összefüggésben a gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg

Az apixabán alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján mgehatározott, fix dózison alapul.

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

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixabán plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás [AXA], INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5–50 mg) beadását követően vizsgálták felnőtteknél. Hasonlóképpen, a

gyermekeknél és serdülőknél végzett FK/FD felmérés lineáris összefüggést mutatott az apixabán koncentrációja és az AXA között. Ez konzisztens a korábban felnőtteknél dokumentált összefüggéssel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixabán véralvadásgátlási paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységével 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

Granulátum

hipromellóz (E464)
cukorgömbök (összetevői: cukorszirup, kukoricakeményítő (E1450) és szacharóz)

Kapszulahéj

zselatin (E411)
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

Fekete nyomtatótinta

sellak (E904)
propilénglikol (E1520)
fekete vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év
A vízzel vagy bébitápszerrel való összekeverés után elkészült folyékony keveréket 2 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály indukciós zárófóliával és polipropilén gyermekbiztos kupakkal, dobozba csomagolva.
28 db felnyitásra szánt kapszulát tartalmaz tartályonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A dózis előkészítésére és alkalmazására vonatkozó részletes utasításokat a használati útmutató tartalmazza.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 0,5 mg bevont granulátum tasakban
Eliquis 1,5 mg bevont granulátum tasakban
Eliquis 2 mg bevont granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Eliquis 0,5 mg bevont granulátum tasakban
0,5 mg apixabán bevont granulátum 0,5 mg-os tasakonként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
10 mg laktózt tartalmaz tasakonként (lásd 4.4 pont).

Eliquis 1,5 mg bevont granulátum tasakban
Háromszor 0,5 mg apixabán bevont granulátum 1,5 mg-os tasakonként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
30 mg laktózt tartalmaz tasakonként (lásd 4.4 pont).

Eliquis 2 mg bevont granulátum tasakban
Négyszer 0,5 mg apixabán bevont granulátum 2,0 mg-os tasakonként.

Ismert hatású segédanyag(ok)
40 mg laktózt tartalmaz tasakonként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

0,5, 1,5 és 2 mg hatóamyagot tartalmazó tasakokba csomagolt, egyesével 0,5 mg hatóanyagot tartalmazó bevont granulátumok.
Rózsaszínű és kerek (átmérő: 3 mm) granulátumok.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alatti életkorig.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése 5 kg – < 35 kg-os gyermekeknél és serdülőknél
Az apixabán-kezelést gyermekeknél és serdülőknél 28 napostól 18 év alatti életkorig legalább 5 napos kezdeti parenterális véralvadásgátló-kezelés után szabad megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Az apixabán javasolt adagja a beteg testtömegén alapul, amint azt az 1. táblázat mutatja. A dózist a testtömeghez kell igazítani a kezelés során. A ≥ 35 kg testtömegű betegeknek a 2,5 mg-os és 5 mg-os Eliquis filmtabletta adható naponta kétszer, nem túllépve a maximális napi adagot. Az adagolásra vonatkozó utasításokat lásd az Eliquis 2,5 mg és 5 mg filmtabletta alkalmazási előírásában.

Az adagolási táblázatban nem szereplő testtömegeknél nem adható adagolási javaslat.

1. táblázat: Ajánlott adagolás VTE kezelésére és VTE kiújulásának megelőzésére gyermekeknél és serdülőknél, a kg-ban megadott testtömeg alapján

		1–7. nap		8. napon és utána	
Gyógyszerforma	Testtömeg (kg)	Adagolási rend	Maximális napi adag	Adagolási rend	Maximális napi adag
Granulátum felnyitásra szánt kapszulában, 0,15 mg	4 – < 5	naponta 2 × 0,6 mg	1,2 mg	naponta 2 × 0,3 mg	0,6 mg
Bevont granulátum tasakban, 0,5 mg, 1,5 mg 2,0 mg	5 – < 6	naponta 2 × 1 mg	2 mg	naponta 2 × 0,5 mg	1 mg
	6 – < 9	naponta 2 × 2 mg	4 mg	naponta 2 × 1 mg	2 mg
	9 – < 12	naponta 2 × 3 mg	6 mg	naponta 2 × 1,5 mg	3 mg
	12 – < 18	naponta 2 × 4 mg	8 mg	naponta 2 × 2 mg	4 mg
	18 – < 25	naponta 2 × 6 mg	12 mg	naponta 2 × 3 mg	6 mg
	25 – < 35	naponta 2 × 8 mg	16 mg	naponta 2 × 4 mg	8 mg
Filmtabletta, 2,5 mg és 5,0 mg	≥ 35	naponta 2 × 10 mg	20 mg	naponta 2 × 5 mg	10 mg

A VTE kezelésének gyermekekre és serdülőkre vonatkozó irányelvei alapján 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
A kihagyott reggeli adagot azonnal be kell venni, amint észreveszik, és bevehető az esti adaggal együtt is. A kihagyott esti adagot csak azonos estén szabad bevenni, a beteg nem vehet be két adagot a következő reggel. A betegnek a következő napon a szokásos, napi kétszeri adagolással kell folytatnia a kezelést.

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

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

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

Vesekárosodás

Felnőttek

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők
A felnőttekre vonatkozó adatok és a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó korlátozott mennyiségű adatok (lásd 5.2 pont) alapján nincs szükség dózismódosításra a gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az apixabán alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

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

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

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

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt, az glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)/glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubin szintje ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a Eliquis-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az Eliquis elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg
Az apixabán gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása a testtömeg szerinti, rögzített adagolási renden alapul (lásd 4.2 pont).

Nemek
A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát 28 napos kortól, 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében kizárólag vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a kiújuló VTE megelőzése indikációban igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok újszülöttekre és egyéb javallatokra vonatkozóan (lásd még 5.1 pont). Ezért az Eliquis alkalmazása nem javasolt újszülötteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alattig a VTE kezelésétől és a VTE kiújulása megelőzésétől eltérő indikációban.

Az Eliquis biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében thromboembolia megelőzése indikációban 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.

A tasakok kizárólag egyszeri használatra szolgálnak. Az Eliquis bevont granulátumot vízzel, bébitápszerrel, almalével vagy almapürével kell összekeverni, a használati útmutatóban leírtak szerint. A folyékony keveréket 2 órán belül be kell adni. Az almapürében elkészített keveréket azonnal be kell adni. Másik lehetőségként, a nyelési nehézséggel rendelkező betegeknél a folyékony keverék gastrostomiás tubuson vagy nasogastricus szondán keresztül is beadható.

A gyógyszer használatára vonatkozó részletes utasításokat a használati útmutató tartalmazza.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

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

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

Felnőttek számára rendelkezésre áll egy specifikus szer (andexanet-alfa), ami antagonizálja az apixabán farmakodinámiás hatását. Azonban annak biztonságosságát és hatásosságát nem határozták meg gyermekeknél és serdülőknél (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, prothrombin komplex koncentrátumok (PCC) alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető. Azonban nincs klinikai tapasztalat a 4 faktorú PCC készítmények alkalmazásával a vérzés visszafordítására vonatkozóan apixabánt kapó gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél.

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

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

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

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

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

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermekgyógyászati betegnél, akiket együttesen kezeltek apixabánnal és ≤ 165 mg/napi dózisú acetilszalicilsavval.

Billentyű-protézises betegek

Az apixabánt nem vizsgálták billentyű-protézissel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél, ezért az apixabán alkalmazása náluk nem javasolt.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az apixabán, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknél (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I

antitestek) a DOAC-kezelés visszatérő thromboticus események magasabb gyakoriságával társulhat a K-vitamin antagonistákhoz képest.

Műtét és invazív beavatkozások

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

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

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

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

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

A kezelés átmeneti felfüggesztése

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

Spinal/epiduralis anaesthesia vagy punctio

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a neuroaxiális katéter behelyezésének vagy eltávolításának időzítésével kapcsolatban apixabánt kapó gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan. Ilyen esetben meg kell szakítani az apixabán-kezelést, és meg kell fontolni rövid hatástartamú parenterális antikoaguláns alkalmazását.

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

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

Hemodinamikailag instabil tüdőembóliás, továbbá thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

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

Aktív tumoros betegek

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

Vesekárosodás

Gyermekek és serdülők
Az apixabánt nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, ezért ők nem kaphatnak apixabánt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

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

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

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

Testtömeg

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

Májkárosodás

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Az apixabán ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő felnőtt 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 ≥ 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az apixabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). Az apixabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

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

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

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

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

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

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

- a VTE kezelésére az apixabán nem alkalmazható, mivel a hatásosság romolhat.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok olyan gyermekektől és serdülőktől, akik a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

Csípőtáji törés műtéti kezelése

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

Laboratóriumi paraméterek

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

Segédanyagokra vonatkozó információ

Az Eliquis laktózt tartalmaz. Nem szedhetik ezt a gyógyszert azok a betegek, akiknek a következő ritka örökletes betegségük van: galaktózintolerancia, teljes laktázhiány vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz bevont granulátumonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek gyermekeknél és serdülőknél.

Az alább említett interakciós adatok felnőttektől származnak, és figyelembe kell venni a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket a gyermekeknél és serdülőknél is.

CYP3A4 és P-gp inhibitorok

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

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

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

CYP3A4 és P-gp induktorok

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

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

Antikoagulánsok, thrombocytaaggregáció-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, amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják vagy amikor nem frakcionált heparint adnak pitvarfibrilláció miatti katéteres abláció alatt (lásd 4.3 pont).

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

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

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

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

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

A CV185325 vizsgálatban nem jelentettek klinikailag jelentős vérzéses eseményt a 12 gyermekgyógyászati betegnél, akiket apixabánnal és acetilszalicilsavval kezeltek együttesen naponta ≤ 165 mg dózissal.

<u>Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések</u>

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

<u>Az apixabán hatása más gyógyszerekre</u>

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

clearance-ét, melyeket a fenti enzimek metabolizálnak. Az apixabán nem gátolja jelentős mértékben a P-gp-t.

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

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

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

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

Orvosi szén

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

Gyermekek és serdülők
Interakciós vizsgálatokat nem végeztek gyermekeknél és serdülőknél. A fent említett interakciós adatok felnőttektől származnak, és figyelembe kell venni a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket a gyermekeknél és serdülőknél is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Szoptatás

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

Gyakori mellékhatás volt a vérzés, contusio, epistaxis és haematoma (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 3. táblázatban).

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), sorrendben a VTEp, az NVPF és a VTEt esetén felnőtteknél, illetve VTEt és kiújuló VTE megelőzése esetén gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól < 18 éves korig.

A 2. táblázatban a gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan jelentett mellékhatások gyakorisága a CV185325 vizsgálatból származik, amelyben az apixabánt a VTE kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére alkalmazták.

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	**VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)**	**A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)**	**Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt) felnőtt betegeknél**	**VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alatti életkorig**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
Anaemia	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
Túlérzékenység, allergiás oedema és anaphylaxia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori‡
Pruritus	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori*	Gyakori
Angiooedema	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Agyvérzés†	Nem ismert	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek				
Szemvérzés (beleértve a conjunctivális vérzést is)	Ritka	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek				
Vérzés, haematoma	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Intraabdominalis vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem ismert	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
Epistaxis	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Haemoptoe	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Légúti vérzés	Nem ismert	Ritka	Ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Hányinger	Gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Aranyeres vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szájüregi vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori	Nem ismert
Haematochezia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Rectalis vérzés, ínyvérzés	Ritka	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Nem ismert	Ritka	Nem ismert	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				

Szervrendszeri kategóriák	VTE prevenciója elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél (VTEp)	A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése NVPF-ben szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (NVPF)	Az MVT és a PE kezelése, valamint az MVT és a PE kiújulásának megelőzése (VTEt) felnőtt betegeknél	VTE kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napos kortól, 18 éves kor alatti életkorig
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett szérum-alkalikusfoszfatázszint, emelkedett szérum-bilirubinszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Bőrkiütés	Nem ismert	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Erythema multiforme	Nem ismert	Nagyon ritka	Nem ismert	Nem ismert
Cutan vasculitis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
Izomvérzés	Ritka	Ritka	Nem gyakori	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				
Haematuria	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori	Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori§
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				
Occult vér pozitivitás	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
Suffusio	Gyakori	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	Gyakori
Traumás vérzés	Nem ismert	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert

* 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).
‡ Magában foglalja az anaphylaxiás reakciót, a gyógyszer-túlérzékenységet és a túlérzékenységet.
§ Magában foglalja az erős menstruációs vérzést, a menstruációs vérzések közötti vérzést és a hüvelyi vérzést.

Gyermekek és serdülők
Az apixabán biztonságosságát 1 fázis I és 3 fázis II/III klinikai vizsgálatban, 970 beteg bevonásával vizsgálták. Közülük 568 beteg kapott egy vagy több dózis apixabánt összesen átlagosan 1, 24, 331 és 80 nap expozícióval (lásd 5.1 pont). A betegek testtömeghez igazított dózisban és életkornak megfelelő gyógyszerformában kapták az apixabánt.

Összességében az apixabán biztonságossági profilja a gyermekeknél és serdülőknél 28 napostól < 18 éves korig terjedő életkorban hasonló volt a felnőttekéhez, és általánosan konzisztens volt a különböző gyermekgyógyászati korcsoportokban.

Gyermekeknél és serdülőknél a leggyakrabban jelentett mellékhatás az epistaxis és a kóros hüvelyi vérzés volt (a mellékhatásprofilt és az indikációk szerinti gyakoriságokat lásd a 2. táblázatban).

Gyermekeknél és serdülőknél az epistaxist (nagyon gyakori), kóros hüvelyi vérzést (nagyon gyakori), túlérzékenységet és anaphylaxiát (gyakori), pruritust (gyakori), hypotoniát (gyakori), haematocheziát (gyakori), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszintet (gyakori), alopeciát (gyakori) és beavatkozás utáni vérzést (gyakori) gyakrabban jelentették, mint az apixabánnal kezelt felnőtteknél, de azonos gyakorisági kategóriával, mint a szokásos kezelési karra beosztott gyermekeknél és serdülőknél; az egyetlen kivételt a kóros hüvelyi vérzés jelentette, amelyet gyakoriként jelentettek a szokásos kezelést alkalmazó karon. Emelkedett máj transzamináz szinteket - egy eset kivételével - olyan gyermekeknél és serdülőknél jelentettek, akik egyidejűleg kemoterápiát kaptak malignus alapbetegség miatt.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

Az apixabán túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. 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 a Xa faktor-gátló hatás reverzióját biztosító szer adását (lásd 4.4 pont).

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

Egészséges felnőtt alanyoknál 2 és 6 órával egy 20 mg-os apixabán dózis bevétele után az orvosi szén adása az átlagos apixabán AUC-t sorrendben 50%-kal és 27%-kal csökkentette, és nem volt hatással a C_{max}-ra. Az apixabán átlagos felezési ideje az önmagában adott apixabán esetén észlelt 13,4 óráról sorrendben 5,3 órára, illetve 4,9 órára csökkent, ha az orvosi szenet 2 és 6 órával az apixabán után

adták. Így az orvosi szén alkalmazása az apixabán túladagolásának vagy véletlen lenyelésének kezelése esetén hasznos lehet.

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

Ha életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt szükség van az antikoagulálás felfüggesztésére, felnőttek számára rendelkezésre áll egy szer (andexanet-alfa) a Xa faktor-inhibitorok aktivitásának felfüggesztésére (lásd 4.4 pont). Az apixabán farmakodinámiás hatásainak visszafordulása, amit a thrombinképződési tesztben beálló változások mutattak, az infúzió végén nyilvánvaló volt és a 30 perces 4 faktorú PCC infúzió kezdetétől számított 4 órán belül állt vissza a kiindulási értékekre egészséges alanyoknál. Mindamellett nincs klinikai tapasztalat az apixabánnal kezelt betegek vérzésének leállítására adott 4 faktorú PCC készítmények alkalmazására vonatkozóan. Jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabánt szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

Az apixabán farmakodinámiás hatásást antagonizáló specifikus reverziós szert (andexanet-alfa) nem vizsgálták gyermekek és serdülők körében (lásd az andexanet-alfa alkalmazási előírását). Friss fagyasztott plazma transzfúziója, PCC-k alkalmazása vagy rekombináns VIIa faktor alkalmazása is mérlegelhető.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

Az apixabán Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az apixabán koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közötti lineáris kapcsolat konzisztens a felnőtteknél már korábban dokumentált összefüggéssel. Ez alátámasztja az apixabán szelektív Xa faktor-gátlóként dokumentált hatásmechanizmusát. Az alább bemutatott Xa faktor-ellenes aktivitási eredményeket az STA® Liquid Anti-Xa Apixaban teszttel kapták.

A CV185155 vizsgálat 9 – ≥ 35 kg testtömegű csoportjában az AXA_{min} és AXA_{max} geometriai átlagának (%CV) tartománya 27,1 (22,2) ng/ml és 71,9 (17,3) ng/ml között volt, ami megfelel a 30,3 (22) ng/ml és 80,8 (16,8) ng/ml közötti $C_{min,ss}$ és $C_{max,ss}$ geometriai átlagának (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rendet alkalmazó ezen AXA-tartományokban elért expozíció összemérhető azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 2,5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185362 vizsgálat 6 – ≥ 35 kg testtömegű csoportjában az AXA_{min} és AXA_{max} geometriai átlagának (%CV) tartománya 67,1 (30,2) ng/ml és 213 (41,7) ng/ml között volt, ami megfelel a 71,3 (61,3) ng/ml és 230 (39,5) ng/ml közötti $C_{min,ss}$ és $C_{max,ss}$ geometriai átlagának (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rendet alkalmazó ezen AXA-tartományokban elért expozíció összemérhető azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A CV185325 vizsgálat 6 – ≥ 35 kg testtömegű csoportjában az AXA_{min} és AXA_{max} geometriai átlagának (%CV) tartománya 47,1 (57,2) ng/ml és 146 (40,2) ng/ml között volt, ami megfelel a 50 (54,5) ng/ml és 144 (36,9) ng/ml közötti $C_{min,ss}$ és $C_{max,ss}$ geometriai átlagának (%CV). A gyermekgyógyászati adagolási rendet alkalmazó ezen AXA-tartományokban elért expozíció összemérhető azon felnőtteknél tapasztalt expozícióval, amit napi kétszer 5 mg dózisú apixabánnal értek el.

A gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatok dinamikus egyensúlyi állapotban várható expozíció és Xa faktor-ellenes aktivitás értéke alapján az apixabán koncentrációjának és az AXA-szinteknek a legmagasabb és a legalacsonyabb szintek közötti fluktuációja körülbelül 3-szoros volt (minimum, maximum: 2,65–3,22) a teljes populációban.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vénás thromboembolia (VTE) kezelése és a VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél 28 napostól < 18 éves korig

A CV185325 az apixabán randomizált, aktív kontrollos, nyílt, multicentrikus vizsgálata volt a VTE kezelésére gyermekeknél és serdülőknél. Ebbe a leíró hatásossági és biztonságossági vizsgálatba 217 gyermeket és serdülőt vontak be, akik véralvadásgátló kezelést igényeltek VTE kezelése vagy a VTE kiújulásának megelőzése céljából; 137 beteget az 1. korcsoportba (12 – < 18 év), 44 beteget a 2. korcsoportba (2 – < 12 év), 32 beteget a 3. korcsoportba (28 nap – < 2 év) és 4 beteget a 4. korcsoportba (születés – < 28 nap). A beválasztást indokló VTE-t képalkotással igazolták és függetlenül értékelték. A randomizálás előtt a betegeket a szokásos ellátás szerinti véralvadásgátló kezelésben részesítették legfeljebb 14 napig (a vizsgálati gyógyszer megkezdése előtti szokásos antikoaguláns-kezelés átlagos időtartama (SD) 4,8 (2,5) nap volt, és a betegek 92,3%-a kezdte meg a kezelést ≤ 7 napon belül). A betegeket 2:1 arányban randomizálták, és az életkornak megfelelő gyógyszerformában kaptak apixabánt (testtömeghez igazított dózisban, ami megfelelt a felnőtteknél alkalmazott napi kétszer 10 mg feltöltő dózisnak 7 napig, amit napi kétszer 5 mg követett) vagy a

szokásos ellátást. A 2 – < 18 éves betegeknél a szokásos ellátás kis molekulatömegű heparinokból (LMWH), nem frakcionált heparinokból (UFH) vagy K-vitamin-antagonistákból (VKA) állt. A 28 napos – < 2 éves betegeknél a szokásos ellátás csak heparinokból állt (UFH vagy LMWH). A fő kezelési időszak 42-84 napig tartott a < 2 éves betegeknél, és 84 napig a > 2 éves betegeknél. A 28 napos – < 18 éves, apixabánra randomizált betegeknek lehetőségük volt az apixabán-kezelést további 6-12 hétig folytatni az kiterjesztett kezelési időszakban.

Az elsődleges hatásossági végpont a képalkotással megerősített és elbírált összes tünetes vagy tünetmentes kiújuló VTE és VTE-vel összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő VTE-vel összefüggő halálozás egy betegnél sem. Összesen 4 (2,8%) beteg az apixabán-csoportban és 2 (2,8%) beteg a szokásos ellátás szerinti csoportban tapasztalt legalább 1 elbírált tünetes vagy tünetmentes kiújuló VTE eseményt.

Az expozíció medián időtartama az apixabán-karon kezelt 143 betegnél 84,0 nap volt. Az expozíció 67 (46,9%) betegnél haladta meg a 84 napot. Az elsődleges biztonságossági végpontot, a nagyfokú és a CRNM vérzést 2 (1,4%) betegnél tapasztalták az apixabán-karon és 1 (1,4%) betegnél a szokásos kezelést alkalmazó karon, a relatív kockázat 0,99 volt (95%-os CI: 0,1; 10,8). Ez minden esetben ez CRNM vérzést jelentett. Kisfokú vérzést 51 (35,7%) betegnél jelentettek az apixabán-csoportban és 21 (29,6%) betegnél a szokásos ellátás szerinti csoportban; a relatív kockázat 1,19 volt (95%-os CI: 0,8; 1,8).

Súlyos vérzést olyan vérzésként határoztak meg, amely a következő kritériumok közül egynek vagy többnek megfelel: (i) halálos vérzés; (ii) klinikailag nyilvánvaló vérzés, amely a Hgb legalább 20 g/l (2 g/dl) csökkenésével jár 24 órás időszak alatt; (iii) retroperitoneális, pulmonális, intrakraniális vagy más módon a központi idegrendszert érintő vérzés; valamint (iv) sebészeti beavatkozást igénylő vérzés műtőben (beleértve az intervenciós radiológiát).

A CRNM vérzést olyan vérzésként határozták meg, amely a következő kritériumok egyikének vagy mind a kettőnek megfelel: (i) nyilvánvaló vérzés, amelyre vérkészítményt adnak be, és amely nem közvetlenül az alany alapbetegségének tulajdonítható, valamint (ii) olyan műtőn kívüli vérzés, amely a vérzéscsillapításhoz orvosi vagy sebészeti beavatkozást igényel.

Kisfokú vérzésnek minősült a vérzés minden olyan nyilvánvaló vagy makroszkópos bizonyítéka, amely nem felel meg sem a súlyos, sem a klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés fenti kritériumainak. A menstruációs vérzést enyhe vérzéses eseménynek minősítették, nem pedig klinikailag jelentős nem súlyos vérzésnek.

Az 53 azon beteg esetén, aki belépett a kiterjesztett szakaszba és apixabán-kezelést kapott, nem jelentkezett tünetes vagy tünetmentes kiújuló VTE esemény és nem jelentettek VTE-vel összefüggő halálozást. A kiterjesztett szakaszban egy betegnél sem jelentkezett súlyos vagy CRNM vérzésnek megítélt esemény. A kiterjesztett szakaszban nyolc (8/53; 15,1%) beteg tapasztalt kisfokú vérzéses eseményeket.

Az apixabán-csoportban 3 halálozás és a szokásos ellátást alkalmazó csoportban 1 halálozás fordult elő, melyek mindegyikét a kezeléssel nem összefüggőnek ítélte meg a vizsgáló. A független eseményértékelő bizottság megítélése szerint ezen halálesetek egyike sem a VTE vagy vérzéses esemény miatt következett be.

Az apixabán gyermekekre és serdülőkre vonatkozó biztonságossági adatbázisa a VTE kezelésére és a kiújuló VTE megelőzésére vonatkozó CV185325 vizsgálaton alapul, amit a PREVAPIX-ALL vizsgálat és a SAXOPHONE vizsgálat egészített ki a VTE elsődleges prophylaxisára vonatkozóan, valamint az egyetlen dózist vizsgáló CV185118 vizsgálat. 970 gyermeket és serdülőt vontak be, közülük 568 beteg kapott apixabánt.

Gyermekek és serdülők esetén nincs engedélyezett javallat VTE elsődleges prophylaxisában.

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 apixabánnal vagy a szokásos ellátás szerint (szisztémás antikoaguláns-kezelés nélkül). Az apixabánt 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 3. 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 apixabán-karon 25 nap volt.

3. táblázat: Az apixabán 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, tüdőembolia, cerebralis vénás sinusthrombosis és vénás thromboemboliával összefüggő halálozás összetett végpontja volt. Az elsődleges hatásossági végpont incidenciája 31 (12,1%) volt az apixabán-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 apixabán-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 apixabán-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 apixabánt vagy a szokásos thromboprofilaktikus ellátást kapták egy K-vitamin-antagonistával vagy kis molekulatömegű heparinnal. Az apixabánt 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 4. 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 apixabán-karon 331 nap volt.

4. táblázat: Az apixabán 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 apixabán-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 apixabán-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 és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Eliquis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás thromboembolia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apixabán felszívódása gyermekeknél és serdülőknél gyors, egyetlen adag alkalmazása után körülbelül 2 órával éri el a csúcskoncentrációját (C_{max}).

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

Az apixabán naponta 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixabán az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixabán-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyénen belüli variabilitás kb. 20%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

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

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

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció és elimináció

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

Felnőtteknél az apixabán teljes clearance-e 3,3 l/óra, felezési ideje körülbelül 12 óra. Gyermekeknél és serdülőknél az apixabán teljes látszólagos clearance-e körülbelül 3,0 l/óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixabán főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixabán a legfontosabb, hatóanyaggal összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixabán szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

Vesekárosodás

A ≥ 2 éves korú gyermekeknél és serdülőknél a súlyos vesekárosodást 30 ml/perc/1,73 m^2 testfelület (BSA) alatti becsült glomerulusfiltrációs rátaként (eGFR) határozták meg. Az CV185325 vizsgálatban a 2 évesnél fiatalabb betegeknél a súlyos vesekárosodás küszöbértékének nemenkénti és születés utáni életkoronkénti meghatározása alább az 5. táblázatban található; mind egyenértékű a ≥ 2 éves korúak eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 BSA értékével.

5. táblázat: A CV185325 vizsgálat eGFR alkalmassági küszöbértékei

Születés utáni életkor (nem)	GFR referenciatartomány (ml/perc/1,73 m^2)	eGFR alkalmassági küszöbértéke*
1 hét (fiúk és lányok)	41 ± 15	≥ 8
2–8 hét (fiúk és lányok)	66 ± 25	≥ 12
> 8 hét – < 2 év (fiúk és lányok)	96 ± 22	≥ 22
2–12 év (fiúk és lányok)	133 ± 27	≥ 30
13–17 év (fiúk)	140 ± 30	≥ 30
13–17 év (lányok)	126 ± 22	≥ 30

*A CV185325 vizsgálatban való részvétel alkalmassági küszöbértéke, amelyben a becsült glomerulusfiltrációs rátát (eGFR) az ágy melletti, frissített Schwartz-egyenlettel számították ki (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ez a protokoll szerinti küszöbérték megfelelt azon eGFR-nek, amely alatt a jelölt beteget „elégtelen vesefunkciójúnak" ítéltek, ami miatt nem vehetett részt a CV185325 vizsgálatban. Minden küszöbértéket eGFR < 30% értékeként adtak meg a kornak és nemnek megfelelő GFR referenciatartomány alatt 1 szórással (SD) lévő értékből számolva. A < 2 éves korú betegek küszöbértékei egyenértékűek az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m^2 értékkel, ami a súlyos veseelégtelenség hagyományos meghatározása > 2 éves kor felett.

≤ 55 ml/perc/1,73 m^2 glomerulusfiltrációs rátával rendelkező betegek nem vettek részt a CV185325 vizsgálatban, noha az enyhe és középsúlyos vesekárosodás (eGFR ≥ 30 – < 60 ml/perc/1,73 m^2 BSA) alapján alkalmasak lettek volna. A felnőttekre vonatkozó adatok, valamint az összes apixabánnal kezelt gyermek és serdülő korlátozott adatai alapján nincs szükség dózismódosításra gyermekeknél és serdülőknél enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén.

Az apixabán nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

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

Májkárosodás

Az apixabánt nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

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 apixabán farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

Nemek közötti különbségek

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták nemenként a gyermekeknél és serdülőknél.

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

Etnikai hovatartozás és rassz

A farmakokinetikai tulajdonságokat nem vizsgálták az etnikai hovatartozással és a rasszal összefüggésben a gyermekeknél és serdülőknél.

Testtömeg

Az apixabán alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél a testtömeghez igazított adagolási rend szerinti rögzített dózison alapul.

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

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixabán plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás [AXA], INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5–50 mg) beadását követően vizsgálták felnőtteknél. Hasonlóképpen, a

gyermekeknél és serdülőknél végzett FK/FD felmérés lineáris összefüggést mutatott az apixabán koncentrációja és az AXA között. Ez konzisztens a korábban felnőtteknél dokumentált kapcsolattal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixabán véralvadásgátlási paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységével 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 (E460)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
nátrium-lauril-szulfát (E487)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

laktóz-monohidrát
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A vízzel, bébitápszerrel vagy almalével való összekeverés után elkészült folyékony keveréket 2 órán belül fel kell használni.
Az almapürével elkészített keveréket azonnal be kell adni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos alumíniumfólia tasak 1 db × 0,5 mg-os hatóanyagtartalmú bevont granulátummal.
Gyermekbiztos alumíniumfólia tasak 3 db × 0,5 mg-os hatóanyagtartalmú bevont granulátummal.
Gyermekbiztos alumíniumfólia tasak 4 db × 0,5 mg-os hatóanyagtartalmú bevont granulátummal.

28 db tasakot tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A dózis előkészítésére és alkalmazására vonatkozó részletes utasításokat a használati útmutató tartalmazza.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írország

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol az Eliquis forgalomba kerül, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja/alkalmazza az Eliquis-t, hozzáférjen/megkapja a következő oktatási anyagokat:
- az alkalmazási előírást,
- a gyógyszert felíró orvosoknak szóló útmutatót,
- a betegkártyákat.

Minden betegnek és/vagy a gyermekek és serdülők gondozójának, akik Eliquis-t kapnak, át kell adni a betegkártyát (amely megtalálható a gyógyszer minden egyes csomagjában).

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 beszűkült vese- vagy májműködésű betegeket is,
- az Eliquis-kezelésről vagy az Eliquis-kezelésre történő átállításra vonatkozó ajánlásokat,
- a műtétre vagy az invazív beavatkozásokra, valamint a kezelés átmeneti felfüggesztésére vonatkozó ajánlásokat,
- a túladagolási helyzeteket és a vérzés kezelését,
- a véralvadási vizsgálatok alkalmazását és azok eredményeinek értelmezését,
- azt, hogy minden betegnek és/vagy a gyermekek és serdülők esetében a gondozónak oda kell adni a betegkártyát, 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 betegkártyát mindig hordják maguknál,
  - annak szükségességét, hogy tájékoztassák az orvosaikat arról, hogy Eliquis-t szednek, ha bármilyen műtétet vagy invazív beavatkozást kell végezni náluk.

A betegkártya kulcselemei:
- a vérzés okozta jeleket és tüneteket, valamint azt, hogy mikor kérjenek orvosi segítséget,
- a kezelés betartásának jelentőségét,
- annak szükségességét, hogy a betegkártyát mindig hordják maguknál,
- annak szükségességét, hogy tájékoztassák az orvosaikat arról, hogy Eliquis-t szednek, ha bármilyen műtétet vagy invazív beavatkozást kell végezni náluk.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg filmtabletta
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixabánt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 2,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg tabletta
apixabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 2,5 mg (szimbólum)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2,5 mg tabletta
apixabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólum
Hold szimbólum

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 5 mg filmtabletta
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixabánt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 5 mg tabletta
apixabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 0,15 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,15 mg apixabánt tartalmaz felnyitásra szánt kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum felnyitásra szánt kapszulában
28 db felnyitásra szánt kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót és a használati útmutatót!
Ne nyelje le a felnyitásra szánt kapszulát. Nyissa fel, és a tartalmát keverje össze folyadékkal.
Feloldást követően 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/016 (28 db, granulátumot tartalmazó felnyitásra szánt kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz: Eliquis 0,15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOK DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 0,5 mg bevont granulátum tasakban
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg apixabánt tartalmazó egy darab bevont granulátum tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Bevont granulátum tasakban
28 db tasak

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót és a használati útmutatót!
Feloldást követően 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/017 (28 db tasak, mindegyik tasakban 1 db bevont granulátummal)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eliquis 0,5 mg bevont granulátum
apixabán
szájon át történő alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BMS/Pfizer EEIG

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1 db granulátum (0,5 mg)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 1,5 mg bevont granulátum tasakban
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 × 0,5 mg apixabán bevont granulátum 1,5 mg-os tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Bevont granulátum tasakban
28 db tasak

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót és a használati útmutatót!
Feloldást követően 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/018 (28 db tasak, mindegyik tasakban 3 db bevont granulátummal)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 1,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eliquis 1,5 mg bevont granulátum
apixabán
szájon át történő alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BMS/Pfizer EEIG

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

3 db granulátum (1,5 mg)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eliquis 2 mg bevont granulátum tasakban
apixabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 × 0,5 mg apixabán bevont granulátum 2 mg-os tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Bevont granulátum tasakban
28 db tasak

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót és a használati útmutatót!
Feloldást követően 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/019 (28 db tasak, mindegyik tasakban 4 db bevont granulátummal)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eliquis 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eliquis 2 mg bevont granulátum
apixabán
szájon át történő alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BMS/Pfizer EEIG

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP

5. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

4 db granulátum (2 mg)

BETEGKÁRTYA

Eliquis (apixabán)

Betegkártya

Hordja magával mindig ezt a kártyát.

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

Apixabánnal történő véralvadásgátló kezelés alatt állok, a vérrögképződés megelőzése érdekében.

Kérjük, töltse ki ezt a részt vagy kérje meg erre kezelőorvosát.
Név:
Születési dátum:
Javallat:
Adagolás: mg naponta kétszer
Kezelőorvosa neve:
Kezelőorvosa telefonszáma:

Információk a betegeknek

- Rendszeresen, utasítás szerint vegye be az apixabánt. Ha elfelejt bevenni egy reggeli adagot, vegye be, amint eszébe jut, akár együtt az esti adaggal. A kihagyott esti adagot csak ugyanazon este szabad bevenni. Ne vegyen be két adagot a következő reggel, hanem a következő napon folytassa a szedést az előírt adagolási rend szerint, naponta kétszer.
- Ne hagyja abba úgy az apixabán szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával, mivel a vérrögképződés miatt fennáll a sztrók vagy más szövődmények kockázata.
- Az apixabán hígítja a vért. Ugyanakkor ez növelheti Önnél a vérzés kockázatát.
- A vérzés okozta tünetek közé tartozik a véraláfutás vagy a bőr alatti bevérzés, 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 műtétre vagy bármilyen invazív beavatkozásra van szükség Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy apixabánt szed.

{ÉÉÉÉ HHH}

Információk az egészségügyi szakembereknek

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

BETEGEKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓS KÁRTYA
ELIQUIS (apixabán) [gyermekek és serdülők]

Eliquis (apixabán)

Betegeknek szóló információs kártya

A gyermek vagy a gondozója hordja magával mindig ezt a kártyát.

Mutassa meg ezt a kártyát a gyógyszerésznek, fogorvosnak és minden más egészségügyi szakembernek a kezelés előtt.

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

Kérjük, töltse ki ezt a részt vagy kérje meg a kezelőorvost
Név:
Születési dátum:
Javallat:
Testtömeg:
Adagolás: mg naponta kétszer
Kezelőorvos neve:
Kezelőorvos telefonszáma:

Információk a beteg/gondviselő számára
- Rendszeresen, utasítás szerint vegye be/adja be az Eliquis-t. Ha elfelejt bevenni/beadni egy reggeli adagot, vegye be/adja be, amint eszébe jut, akár együtt az esti adaggal. A kihagyott esti adagot csak ugyanazon este szabad bevenni/beadni. Ne vegyen be/adjon be két adagot a következő reggel, hanem a következő napon folytassa a szedést/adagolást az előírt adagolási rend szerint, naponta kétszer.
- Ne hagyja abba úgy az Eliquis szedését/adását, hogy nem beszélt előbb a kezelőorvossal, mivel a vérrögképződés miatt fennáll a sztrók vagy más szövődmények veszélye.
- Az Eliquis hígítja a vért. Ugyanakkor ez növelheti a vérzés veszélyét.
- A vérzés okozta panaszok és tünetek közé tartozik a véraláfutás vagy a bőr alatti bevérzés, 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 műtétre vagy bármilyen invazív beavatkozásra van szükség a betegnél, tájékoztassa a kezelőorvost, hogy a gyermek Eliquis-t szed.

{ÉÉÉÉ. hónap}

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eliquis 2,5 mg filmtabletta
apixabán

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha 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. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

Az Eliquis-t felnőtteknél alkalmazzák:

- csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés (mélyvénás trombózis) megelőzésére. Csípő vagy térdműtét után Önnél nagyobb lehet annak a veszélye, hogy az alsó végtag vénáiban vérrögök alakuljanak ki. Ez a láb fájdalommal járó vagy fájdalmatlan megdagadásával járhat. Ha egy vérrög a lábából a tüdejébe jut, ott gátolhatja a véráramlást, ami mellkasi fájdalommal járó vagy anélküli légszomjat okozhat. Ez az állapot (tüdőembólia) életveszélyes lehet és azonnali orvosi ellátást igényel.

- szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő olyan betegeknél a szívben történő vérrögképződés megelőzésére, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami sztrókhoz (agyi érkatasztrófa) vezethet, vagy más szervekbe is eljuthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). A sztrók életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.

- az alsó végtagok vénáiban lévő vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdők ereiben lévő vérrögök (tüdőembólia) kezelésére, valamint az alsó végtagok és/vagy a tüdők ereiben történő, ismételt vérrögképződés megelőzésére.

Az Eliquis-t gyermekeknél és serdülőknél (28 napostól betöltött 18 éves életkorig) a vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére alkalmazzák.

A testtömegnek megfelelő adagolást lásd a 3. pontban.

2. Tudnivalók az Eliquis szedése előtt

Ne szedje az Eliquis-t, ha
- **allergiás** az apixabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **erősen vérzik**;
- ha **egyik szervében** olyan betegség van, ami növeli a súlyos vérzés kockázatát (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott** gyomor- vagy bél**fekély**, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**);
- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia);
- ha Ön **véralvadásgátló gyógyszereket kap** (például warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor váltás történik a véralvadásgátló kezelésben, vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be, vagy ha 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 vérlemezkék csökkent 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**;
- **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 (**például érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából**) kapott a gerincoszlopába,** kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy a kanül eltávolítása után legalább 5 óra múlva veheti be ezt a gyógyszert;
- **szívbillentyű-protézissel** rendelkezik;
- ha kezelőorvosa azt állapítja meg, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy a tüdejében lévő vérrög eltávolítására más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek.

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

Ha műtétre 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 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Eliquis
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

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

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

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Eliquis vérrögképződést gátló hatását:
- **epilepszia kezelésére vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (például fenitoin stb.);
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény tartalmú készítmény);
- **tuberkulózis** vagy **egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (például rifampicin).

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

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

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

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

Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Eliquis-t?

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

Adagolás
A tablettát vízzel kell lenyelni. Az Eliquis bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.
A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg a tablettákat minden nap ugyanabban az időpontban bevenni.

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

Útmutató a tabletta porrá töréséhez:

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

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

Az Eliquis-t az alábbi javaslat szerint szedje:

Csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés megelőzésére.
A javasolt adag naponta kétszer egy 2,5 mg-os Eliquis tabletta, például egy reggel és egy este.
Az első tablettát 12-24 órával a műtéte után kell bevennie.

Ha Önnek nagyobb **csípőműtéte** volt, akkor a tablettát rendszerint 32-38 napig fogja szedni.
Ha Önnek nagyobb **térdműtéte** volt, akkor a tablettát rendszerint 10-14 napig fogja szedni.

A szívben történő vérrögképződés megelőzésére szívritmuszavarban szenvedő olyan betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van.
A javasolt adag naponta **kétszer egy 5 mg**-os Eliquis tabletta.

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

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

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

Az alsó végtagok vénáiban lévő vérrögök és a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelése
A javasolt adag naponta **kétszer két 5 mg-os** Eliquis **tabletta** az első 7 napon, például kettő reggel és kettő este.
Hét nap után a javasolt adag naponta **egyszer egy 5 mg-os** Eliquis **tabletta**, például egy reggel és egy este.

Ismételt vérrögképződés megelőzésére a 6 hónapig tartó kezelés befejezése után
A javasolt adag naponta kétszer **egy 2,5 mg-os** Eliquis tabletta, például egy reggel és egy este.
Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi ideig kell folytatnia a kezelést.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél
A vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére.

A gyógyszert mindig az Ön vagy a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje vagy adja be. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg az Ön vagy a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg az adagot minden nap ugyanabban az időpontban bevenni vagy beadni.

Az Eliquis adagja a testtömegtől függ, és a kezelőorvos számítja ki.
A javasolt adag a legalább 35 kg testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta kétszer **négy** darab **2,5 mg**-os Eliquis tabletta az első 7 napban, például négy darab reggel és négy darab este. 7 napot követően a javasolt adag naponta kétszer **két** darab **2,5 mg**-os Eliquis tabletta, például két darab reggel és két darab este.

A szülők vagy gondozók figyelmébe: a gyermeket figyelni kell, hogy biztosan bevegye a teljes adagot.

Fontos az orvos rendszeres felkeresése, mivel a testtömeg változásával szükség lehet az adag módosítására.

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

- *Eliquis-ről véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
  Hagyja abba az Eliquis szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.

- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Eliquis-re történő átállás*
  Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az Eliquis-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.

- *A K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Eliquis-re*
  Hagyja abba a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az Eliquis-t.

- *Eliquis-ről K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*
  Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az Eliquis szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az Eliquis szedését.

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

Ha az előírtnál több Eliquis-t vett be
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az előírtnál nagyobb adag gyógyszert vett be. Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tabletta.

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

Ha elfelejtette bevenni az Eliquis-t

- Ha elfelejtette a reggeli adagot, vegye be, amint eszébe jut, és akár az esti adaggal együtt is beveheti.
- A kihagyott esti adagot csak ugyanazon este szabad bevenni. Ne vegyen be két adagot másnap reggel, hanem másnap az ajánlásnak megfelelően folytassa a naponta kétszeri adagolást.

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

Ha idő előtt abbahagyja az Eliquis szedését
Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat.
- Vérzések, köztük:
  - véraláfutások és duzzanatok.
- Hányinger.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögképződést).
- Vérzések:
  - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladékozó seb) vagy egy injekció beadási helyén,
  - a gyomorban vagy a belekben, vagy élénk/piros vér a székletben,
  - vér a vizeletben,
  - orrvérzés,
  - hüvelyi vérzés.
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.
- Viszketés.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), mely az arc, ajkak, száj, nyelv és/vagy a torok megdagadását és légzési nehézséget okozhat. **Azonnal forduljon orvoshoz,** ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.
- Vérzések:
  - az izomban,

    - a szemben,
    - a fogínyből, köhögés utáni véres köpet,
    - a végbélből.
- Hajhullás.

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

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
    - a szemben,
    - a gyomrában vagy belében,
    - a végbélből,
    - vér a vizeletben,
    - az orrából,
    - az ínyéből,
    - véraláfutás és duzzanat.
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat.
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat.
- Hányinger.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
    - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérzések:
    - az agyában vagy a gerincoszlopában,
    - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
    - a hasüregében vagy a hüvelyéből,
    - élénk/piros vér a székletében,
    - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás),
    - az aranyérből,
    - a székletben vagy a vizeletben vért kimutató vizsgálatok.
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögképződést).
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
    - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
    - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
    - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.
- Bőrkiütés.
- Viszketés.

- Hajhullás.
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Vérzés:
- a tüdejében vagy a torkában,
- a hasürege mögött lévő területre,
- az izomban.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- Vérzések, köztük:
  - az orrából,
  - az ínyéből,
  - véres vizelet,
  - véraláfutás és duzzanat,
  - a gyomrában, a beleiben, a végbeléből,
  - a szájában
  - a hüvelyéből.
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögképződést)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT) vagy glutamát-piruvát-transzamináz (GPT).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- Vérzések:
  - a szemeiben,
  - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
  - élénk/piros vér a székletben,
  - a székletben vagy a vizeletben vért kimutató vizsgálatok,
  - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (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 torokfeldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:

- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
- a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Vérzések:
- az agyában vagy a gerincoszlopában,
- a tüdejében.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- Vérzés:
  - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*,
- A vererek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.

<u>További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél</u>

Azonnal forduljon a gyermek kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv, a száj, a nyelv és/vagy a torok feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. Ezen mellékhatások gyakorisága gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

Általánosságban az Eliquis-szel kezelt gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyeltekhez, és elsődlegesen enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. A gyermekek és serdülők esetében gyakrabban megfigyelt mellékhatások az orrvérzés és a kóros hüvelyi vérzés voltak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
  - a hüvelyből,
  - az orrból.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
  - fogyínyvérzés,
  - véres vizelet,
  - véraláfutás és duzzanat,
  - bél- vagy végbélvérzés,
  - élénk/piros vér a székletben,
  - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).
- Hajhullás
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a gyermek vérében (mely befolyásolhatja a véralvadást)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- Viszketés
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - megnövekedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) szint.

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

- Vérzés:
  - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre,
  - a gyomorban,
  - a szemben,
  - a szájban,
  - az aranyérből,
  - a szájban vagy köhögés után vér a köpetben,
  - az agyban vagy a gerincoszlopban,
  - a tüdőben,
  - az izomban.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*.
- A vererek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT),
  - vér a székletben vagy a vizeletben, amelyeket vizsgálatokkal mutatnak ki.

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 Eliquis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eliquis?

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

Milyen az Eliquis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Sárga, kerek (6 mm átmérőjű), egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” jelzéssel ellátott filmtabletta.

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

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

Betegkártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk
Az Eliquis csomagolása belsejében, a betegtájékoztatóval együtt talál majd egy betegkártyát is, vagy kezelőorvosa is adhat Önnek egy hasonló kártyát. A betegkártya hasznos információkat tartalmaz, és figyelmezteti a többi orvost, hogy Ön Eliquis-t szed. **Ezt a kártyát mindig magánál kell tartania.**

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eliquis 5 mg filmtabletta
apixabán

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha 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. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Az apixabán hatóanyagot tartalmazó Eliquis a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer segít a vérrögképződés megelőzésben azáltal, hogy gátolja az úgynevezett Xa faktort, amely a véralvadási folyamat egyik fontos eleme.
Az Eliquis-t felnőtteknél alkalmazzák
- szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő olyan betegeknél a szívben történő vérrögképződés megelőzésére, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami sztrókhoz (agyi érkatasztrófa) vezet, vagy más szervekbe is juthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). A sztrók életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.
- az alsó végtagok vénáiban lévő vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdők ereiben lévő vérrögök (tüdőembólia) kezelésére, valamint az alsó végtagok és/vagy a tüdők ereiben történő, ismételt vérrögképződés megelőzésére.

Az Eliquis-t 28 napostól 18 éves kor alatti életkorú gyermekeknél és serdülőknél a vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli megjelenésének megelőzésére alkalmazzák.

A testtömegnek megfelelő adagolást lásd a 3. pontban.

2. Tudnivalók az Eliquis szedése előtt

Ne szedje az Eliquis-t, ha
- **allergiás** az apixabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **erősen vérzik**;
- ha **egyik szervében** olyan betegség van (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott** gyomor- vagy bél**fekély**, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**), ami növeli a súlyos vérzés kockázatát;

- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia);
- ha Ön **véralvadásgátló gyógyszereket kap** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor váltás történik a véralvadásgátló kezelésben, vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be, vagy ha egy csövet be vezetnek be az érbe (katéteres abláció), amellyel a szabálytalan szívverést (szívritmuszavart) kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha fennáll Önnél az alábbi állapotok bármelyike:
- **a vérzés fokozott kockázata**, például:
  - **véralvadási zavarok**, beleértve a vérlemezkék csökkent 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**;
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**;
  - Ez a gyógyszer óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **szívbillentyű-protézissel** rendelkezik;
- ha kezelőorvosa azt állapítja meg, hogy az Ön vérnyomása nem stabil, vagy a tüdejében lévő vérrög eltávolítására más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek.

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

Ha műtétre 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 35 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Eliquis
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

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

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

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

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Eliquis vérrögképződést gátló hatását:

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

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

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

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

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

Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Eliquis-t?

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

Adagolás
A tablettát vízzel kell lenyelni. Az Eliquis bevehető étellel vagy anélkül is.
A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg a tablettákat minden nap ugyanabban az időpontban bevenni.

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

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

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

Az Eliquis-t az alábbi javaslat szerint szedje:

A szívben történő vérrögképződés megelőzésére szívritmuszavarban szenvedő olyan betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van.
A javasolt adag naponta kétszer **egy 5 mg**-os Eliquis tabletta.

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

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

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

Az alsó végtagok vénáiban lévő vérrögök és a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelése
A javasolt adag naponta kétszer **két 5 mg-os** Eliquis **tabletta** az első 7 napon, például kettő reggel és kettő este.
Hét nap után a javasolt adag naponta kétszer **egy 5 mg-os** Eliquis **tabletta**, például egy reggel és egy este.

Ismételt vérrögképződés megelőzésére a 6 hónapig tartó kezelés befejezése után
A javasolt adag naponta kétszer **egy 2,5 mg-os** Eliquis tabletta, például egy reggel és egy este.

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

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél
A vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli megjelenésének megelőzésére.

A gyógyszert mindig az Ön vagy a gyermek kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje vagy adja be. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg az Ön vagy a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg az adagot minden nap ugyanabban az időpontban bevenni vagy beadni.

Az Eliquis adagja a testtömegtől függ, és a kezelőorvos számítja ki.
A javasolt adag a legalább 35 kg testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta kétszer **két** darab **5 mg**-os Eliquis tabletta az első 7 napban, például két darab reggel és két darab este.
7 napot követően a javasolt adag naponta kétszer **egy** darab **5 mg**-os Eliquis tabletta, például egy darab reggel és egy darab este.

A szülők vagy gondozók figyelmébe: a gyermeket figyelni kell, hogy biztosan bevegye a teljes adagot.

Fontos az orvos rendszeres felkeresése, mivel a testtömeg változásával szükség lehet az adag módosítására.

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

- *Eliquis-ről véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
  Hagyja abba az Eliquis szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.

- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Eliquis-re történő átállás*
  Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az Eliquis-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.

- *A K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Eliquis-re*
  Hagyja abba a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az Eliquis-t.

- *Eliquis-ről K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*
  Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az Eliquis szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az Eliquis szedését.

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

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

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

Ha elfelejtette bevenni az Eliquis-t
- Ha elfelejtette a reggeli adagot, vegye be, amint eszébe jut és akár az esti adaggal együtt is beveheti.
- A kihagyott esti adagot csak ugyanazon este szabad bevenni. Ne vegyen be két adagot másnap reggel, hanem másnap az ajánlásnak megfelelően folytassa a naponta kétszeri adagolást.

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

Ha idő előtt abbahagyja az Eliquis szedését
Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

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

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

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

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

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

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

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

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

- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- Vérzés:
  - a szemben,
  - a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
  - élénk/piros vér a székletben,
  - a székletben vagy a vérben vért kimutató vizsgálatok,
  - műtét után fellépő, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (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 garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Vérzés:

- az agyában vagy a gerincoszlopában,
- a tüdejében.

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

- Vérzés:
  - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte

halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*,

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

<u>További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél</u>

Azonnal forduljon a gyermek kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv, a száj, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. Ezen mellékhatások gyakorisága gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Általánosságban az Eliquis-szel kezelt gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyeltekhez, és elsődlegesen enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. A gyermekek és serdülők esetében gyakrabban megfigyelt mellékhatások az orrvérzés és a kóros hüvelyi vérzés voltak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
  - a hüvelyből,
  - az orrból.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
  - fogínyvérzés,
  - véres vizelet,
  - véraláfutás és duzzanat,
  - a bélből vagy végbélből,
  - élénk/piros vér a székletben,
  - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).
- Hajhullás
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a gyermek vérében (mely befolyásolhatja a vérrögképződést)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- Viszketés
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - megnövekedett glutamát-piruvát-transzamináz (GPT).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- Vérzés:
  - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre,
  - a gyomorban,
  - a szemben,
  - a szájban,
  - az aranyérből,
  - a szájban vagy köhögés után vér a köpetben,
  - az agyban vagy a gerincoszlopban,
  - a tüdőben,
  - az izomban.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*.

- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT),
  - vér a székletben vagy a vizeletben, amelyeket vizsgálatokkal mutatnak ki.

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 Eliquis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Milyen az Eliquis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Rózsaszín, ovális (10 mm × 5 mm), egyik oldalán „894”, másik oldalán „5” jelzéssel ellátott filmtabletta.

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

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

Betegeknek szóló információs kártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk
Az Eliquis csomagolása belsejében, a Betegtájékoztatóval együtt talál majd egy Betegeknek szóló információs kártyát is, vagy kezelőorvosa is adhat Önnek egy hasonló kártyát.

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

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eliquis 0,15 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
apixabán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz. Ez a betegtájékoztató a betegeknek („Ön") és a szülőnek vagy gondozónak szól, aki beadja a gyermeknek a gyógyszert.
- 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

Az Eliquis-t gyermekeknél és serdülőknél (28 napostól betöltött 18 éves életkorig a vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére alkalmazzák.

A testtömegnek megfelelő adagolást lásd a 3. pontban.

2. Tudnivalók az Eliquis alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Eliquis-t, ha
- **a gyermek allergiás** az apixabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **a gyermek erősen vérzik**;
- a gyermek **egyik szervében olyan betegség** van, ami növeli a súlyos vérzés kockázatát (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott gyomor- vagy bélfekély**, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**);
- a gyermek **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia);
- **a gyermek véralvadásgátló gyógyszereket kap** (például warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor váltás történik a véralvadásgátló kezelésben, vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be, vagy ha

egy csövet vezetnek be az érbe (katéteres abláció), amellyel a szabálytalan szívverést (szívritmuszavart) kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A gyógyszer szedése előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha fennáll a gyermeknél az alábbi állapotok bármelyike:
- a **vérzés fokozott kockázata**, például:
  - **véralvadási zavarok**, beleértve a vérlemezkék csökkent működését eredményező állapotokat;
  - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**;
- **súlyos vesebetegség vagy ha a gyermek művesekezelésben részesül**;
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**;
  - Ez a gyógyszer óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **a gerincébe vezetett cső (kanül) esetén vagy ha injekciót** (például érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából) **kapott a gerincoszlopába**, a gyermek kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy a kanül eltávolítása után legalább 5 óra elteltével adhatja be ezt a gyógyszert;
- a gyermeke **szívbillentyű-protézissel** rendelkezik;
- ha a gyermek kezelőorvosa azt állapítja meg, hogy a gyermek vérnyomása nem stabil, vagy a tüdejében lévő vérrög eltávolítására más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek.

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

Ha a gyermeknek műtétre vagy olyan beavatkozásra van szüksége, ami vérzést okozhat, a gyermek kezelőorvosa arra kérheti, hogy egy rövid időre átmenetileg hagyja abba ennek a gyógyszernek az adását. Ha nem biztos benne, hogy a beavatkozás okozhat-e vérzést, akkor beszéljen a gyermek kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők
Az Eliquis granulátum felnyitásra szánt kapszulában készítményt 4–5 kg testtömegű gyermekeknél alkalmazzák a vénákban lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére. Nem áll rendelkezésre elegendő információ egyéb javallatokra vonatkozóan a gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Eliquis
Feltétlenül tájékoztassa a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a gyermek jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek fokozhatják, míg mások csökkenthetik az Eliquis hatását. A gyermek kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ezen gyógyszerek szedése mellett kezelje-e őt Eliquis-szel, és hogy a kezelése milyen szoros ellenőrzést igényel.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják az Eliquis hatását és növelhetik a nem kívánt vérzés kockázatát:
- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló** bizonyos **gyógyszerek** (például ketokonazol stb.);
- **HIV/AIDS kezelésére alkalmazott** egyes **vírusellenes szerek** (például ritonavir);
- egyéb, **véralvadásgátló gyógyszerek** (például enoxaparin stb.);
- **gyulladáscsökkentő** vagy **fájdalomcsillapító** gyógyszerek (például acetilszalicilsav vagy naproxén);
- **magas vérnyomásra vagy szívproblémákra szedett gyógyszerek** (például diltiazem);
- **szelektív szerotoninvisszavétel-gátlóknak** vagy **szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlóknak** nevezett **antidepresszáns gyógyszerek**.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Eliquis vérrögképződést gátló hatását:
- **epilepszia kezelésére vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (például fenitoin stb.);
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény tartalmú készítmény);
- **tuberkulózis** vagy **egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (például rifampicin).

Terhesség és szoptatás
Ha a serdülő terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll a serdülőnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a serdülő kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

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

A menstruációs ciklussal rendelkező serdülők erősebb vérzést tapasztalhatnak az Eliquis alkalmazásakor. Az esetleges kérdéseivel forduljon a gyermek kezelőorvosához.

Nem ismert, hogy az Eliquis kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mielőtt szoptatás alatt kezdené adni az Eliquis-t a serdülőnek, kérdezze meg a serdülő kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, akik tanácsot adnak a serdülőnek a szoptatás felfüggesztését, illetve az Eliquis szedésének megkezdését/abbahagyását illetően.

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

Az Eliquis szacharózt tartalmaz
Amennyiben a gyermek kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy a gyermek bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel a gyermek orvosát, mielőtt elkezdi adni neki ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni az Eliquis-t?

A gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően adja a gyermeknek. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Adagolás

A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg az adagot minden nap ugyanabban az időpontban beadni.

Ha a gyermeknek nehézséget jelent a nyelés, a folyékony keveréket gasztrosztómiás tubuson vagy nazogasztrikus szondán keresztül is beadhatja. Az Eliquis beadásának egyéb módjait beszélje meg a kezelőorvossal.

Mivel az Eliquis adagját a testtömeg alapján határozzák meg, fontos az orvos rendszeres felkeresése, mivel a testtömeg változásával szükség lehet az adag módosítására. Ez biztosítja azt, hogy a gyermek a megfelelő adagban kapja az Eliquis-t. A kezelőorvosa szükség esetén módosíthatja a gyermek adagját. A kezelőorvosa az alábbi táblázatot fogja használni. Ne módosítsa az adagot anélkül, hogy a kezelőorvossal megbeszélte volna.

1. táblázat: Az Eliquis javasolt adagolása gyermekeknél

	1–7. nap		8. napon és utána	
Testtömeg (kg)	Adagolási rend	Maximális napi adag	Adagolási rend	Maximális napi adag
4 – < 5	0,6 mg naponta kétszer	1,2 mg	0,3 mg naponta kétszer	0,6 mg
5 – < 6	1 mg naponta kétszer	2 mg	0,5 mg naponta kétszer	1 mg
6 – < 9	2 mg naponta kétszer	4 mg	1 mg naponta kétszer	2 mg
9 – < 12	3 mg naponta kétszer	6 mg	1,5 mg naponta kétszer	3 mg
12 – < 18	4 mg naponta kétszer	8 mg	2 mg naponta kétszer	4 mg
18 – < 25	6 mg naponta kétszer	12 mg	3 mg naponta kétszer	6 mg
25 – < 35	8 mg naponta kétszer	16 mg	4 mg naponta kétszer	8 mg
≥ 35	10 mg naponta kétszer	20 mg	5 mg naponta kétszer	10 mg

A gyermeket figyelni kell, hogy biztosan bevegye a teljes adagot. A kezelőorvos fogja meghatározni, milyen hosszan kell folytatni a kezelést.

Ha a gyermek kiköpi az adagot vagy kihányja:

- az adag bevételét követő 30 percen belül ismételje meg az adag beadását.
- az adag bevételét követő 30 perc után ne ismételje meg az adag beadását. Folytassa az Eliquis adását a következő előírt időpontban. Ha az Eliquis beadása után a gyermek ismételten kiköpi vagy kihányja az adagot, keresse fel a gyermek kezelőorvosát.

Lehet, hogy a gyermek kezelőorvosa az alábbiak szerint megváltoztatja a véralvadásgátló kezelést:

- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Eliquis-re történő átállás*

Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek adását. Akkor kezdje el az Eliquis-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.

- *A K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Eliquis-re*

Hagyja abba a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer adását. A gyermek kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie adni az Eliquis-t.

Ha a gyermek az előírtnál több Eliquis-t vett be

Azonnal tájékoztassa a gyermek kezelőorvosát, ha az előírtnál nagyobb adag gyógyszert adott a gyermeknek. Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt gyógyszer.

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

Ha elfelejtette beadni a gyermeknek az Eliquis-t

- Ha elfelejtette beadni a gyermeknek a reggeli adagot, adja be, amint eszébe jut, és akár az esti adaggal együtt is beadható.

- A kihagyott esti adagot csak ugyanazon este szabad beadni. Ne adjon be két adagot másnap reggel, hanem másnap az ajánlásnak megfelelően folytassa a naponta kétszeri adagolást.

Ha a gyermeknek egynél több adag Eliquis-t nem adott be, kérdezze meg a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mit tegyen.

Ha a gyermek idő előtt abbahagyja az Eliquis szedését
Ne hagyja abba a gyógyszer adását anélkül, hogy előtte ezt a gyermek kezelőorvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

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

4. Lehetséges mellékhatások

- **Azonnal forduljon a gyermek kezelőorvosához**, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv, a száj, a nyelv és/vagy a torok feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. Ezen mellékhatások gyakorisága gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az apixabánnak a vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli megjelenésének megelőzése esetén ismert mellékhatásai az alábbiakban vannak felsorolva. Általánosságban az Eliquis-szel kezelt gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyeltekhez, és elsődlegesen enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. A gyermekek és serdülők esetében gyakrabban megfigyelt mellékhatások az orrvérzés és a kóros hüvelyi vérzés voltak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet)
Vérzések, köztük:
  - a hüvelyből,
  - az orrból.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
  - fogínyvérzés,
  - véres vizelet,
  - véraláfutás és duzzanat,
  - bél- vagy végbélvérzés,
  - élénk/piros vér a székletben,
  - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).
- Hajhullás
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a gyermek vérében (mely befolyásolhatja a véralvadást)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- Viszketés
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - megnövekedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) szint.

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

- Vérzés:
  - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre,
  - a gyomorban,
  - a szemben,
  - a szájban,
  - az aranyérből,
  - a szájban vagy köhögés után vér a köpetben,
  - az agyban vagy a gerincoszlopban,
  - a tüdőben,
  - az izomban.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*.
- A vererek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT),
  - vér a székletben vagy a vizeletben, amelyeket vizsgálatokkal mutatnak ki.

Mellékhatások bejelentése

Ha a gyermeknél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a gyermek 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 Eliquis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eliquis?

- A készítmény hatóanyaga az apixabán. 0,15 mg apixabánt tartalmaz felnyitásra szánt kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
  - Granulátum: hipromellóz (E464); cukorgömbök (összetevői: cukorszirup, kukoricakeményítő (E1450) és szacharóz). Lásd 2. pont, „Az Eliquis szacharózt tartalmaz”.
  - Kapszulahéj: zselatin (E441), titan-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172)

Milyen az Eliquis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A granulátum fehér vagy törtfehér színű, és felbontandó kapszulában kerül forgalomba (a kapszulát nem szabad egészben lenyelni).

A kapszula alsó része átlátszó, a felső része pedig sárga és átlátszatlan.

Az Eliquis tartályban és dobozban kerül forgalomba. 28 db felnyitásra szánt kapszulát tartalmaz tartályonként.

Betegkártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk
Az Eliquis dobozában, a betegtájékoztatóval együtt megtalálható a betegkártya, vagy pedig a gyermek kezelőorvosa biztosíthat egy hasonló kártyát.
Ez a betegkártya olyan információkat tartalmaz, ami segít Önnek és figyelmezteti a többi orvost arra, hogy Eliquis-t szed. **Ezt a kártyát mindig magánál kell tartania.**

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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

AZ ELIQUIS 0,15 MG GRANULÁTUM FELNYITÁSRA SZÁNT KAPSZULÁBAN HASZNÁLATI ÚTMUTATÓJA

Fontos információk:

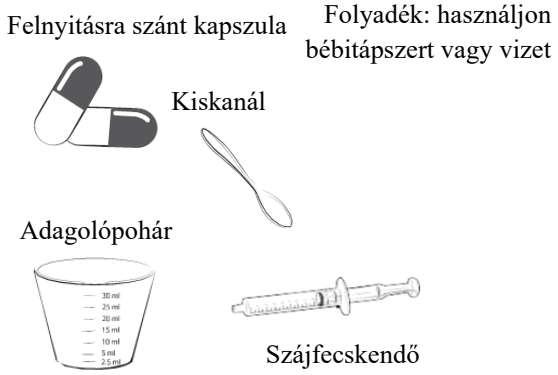
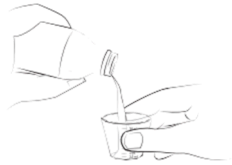
- **Az Eliquis-re vonatkozó további információkért olvassa el a betegtájékoztatót vagy beszéljen kezelőorvosával.**
- Az Eliquis granulátum felnyitásra szánt kapszulában készítmény alkalmas arra, hogy a kapszulából annak tartalmát kiszórva és bébitápszerrel vagy vízzel összekeverve beadható legyen olyan gyermekeknek, akik nem képesek a bevont granulátum vagy a tabletták lenyelésére.
- **Korlátozott folyadékbevétel esetén a tápszer vagy víz térfogata legfeljebb 2,5 ml-ig csökkenthető.**

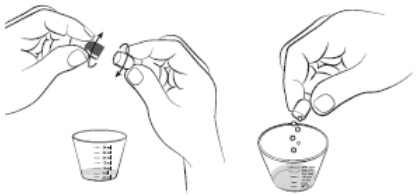
Készítse el az adagot a felnyitásra szánt kapszulában lévő granulátumból

OLVASSA EL AZ ALÁBBI UTASÍTÁSOKAT, MIELŐTT ELKÉSZÍTI ÉS BEADJA AZ ADAGOT.

A gyógyszer beadásához szükség lesz egy adagolópohárra, egy adagoló szájfecskendőre és egy kiskanálra (az összekeveréshez). Szükség esetén ezeket az eszközöket beszerezheti a gyógyszertárból.

A felnyitásra szánt kapszulában lévő granulátum FOLYADÉKKAL való összekeverésének módszere

❑ **1. LÉPÉS: Az eszközök előkészítése** • **Mossa meg és szárítsa meg** a kezeit. • **Tisztítson meg és készítsen elő egy sík munkafelületet.** • **Készítse össze** az alábbi eszközöket: o Felnyitásra szánt kapszula (ellenőrizze a felírt recepten, adagonként hány darab felnyitásra szánt kapszulát kell alkalmaznia). o Szájfecskendő (a gyógyszer csecsemőnek történő beadásához) o Adagolópohár (a gyógyszer összekeveréséhez) o Kiskanál o **Folyadék** (használjon **bébitápszert vagy vizet**).	
❑ **2. LÉPÉS: Folyadék kitöltése az adagolópohárba** • **Öntsön körülbelül 5 ml (egy teáskanálnyi)** folyadékot az adagolópohárba	

Vigyázat! A teljes adag beadása érdekében NE tegye a gyógyszert cumisüvegbe.	
❑ 3. LÉPÉS: A felnyitásra szánt kapszula ütögetése • **Fogja meg** a felnyitásra szánt kapszulát a színes végével felfelé. • **Ütögesse meg** az átlátszó végét, hogy a gyógyszer az átlátszó részbe kerüljön.	
❑ 4. LÉPÉS: A felnyitásra szánt kapszula felnyitása – a gyógyszer adagolópohárba juttatása • **Tartsa** a felnyitásra szánt kapszulát az adagolópohár fölé. • **Csavarja meg** a felnyitásra szánt kapszula két végét, és lassan húzza szét azokat. • **Öntse** a felnyitásra szánt kapszula tartalmát a folyadékba. • **Ellenőrizze** a felnyitásra szánt kapszula héjait, hogy meggyőződjön arról, hogy azok kiürültek.	
❑ 5. LÉPÉS: Keverés • **Fogja meg** az adagolópoharat az egyik kezével. • **Keverje össze** a gyógyszert a folyadékkal a kiskanál segítségével. • **Keverje tovább** addig, amíg a gyógyszer feloldódik. A gyógyszernek gyorsan fel kell oldódnia és az oldatnak zavarossá fog válni.	

❑ 6. LÉPÉS: A gyógyszer beadása

Ez egy <u>2 részes folyamat</u>, amellyel biztosíthatja a TELJES gyógyszermennyiség beadását.
<u>Végezze el az 1. részt és a 2. részt is.</u>

<u>1. rész</u>: Szívja fel a folyékony keverék TELJES mennyiségét a szájfecskendővel, és adja be a fecskendőben lévő összes gyógyszert.

NYOMJA BE a dugattyút	**Szívja fel a folyékony keverék TELJES mennyiségét, hogy ne maradjon gyógyszer az adagolópohárban**	**LASSAN adagva adja be a fecskendőben lévő összes gyógyszert**

<u>2. rész</u>: Ismételje az alábbiakat, ezzel biztosíthatja a maradék gyógyszer beadását:

Öntsön TOVÁBBI körülbelül 5 ml (egy teáskanál)	**ÓVATOSAN keverje meg a**	**NYOMJA BE a**	**Szívja fel a folyékony keverék TELJES mennyiségét, hogy ne**	**LASSAN adagva adja be a**

folyadékot az adagolópohárba	**folyadékot a kiskanállal**	**dugattyút**	**maradjon gyógyszer az adagolópohárban**	**fecskendőben lévő összes gyógyszert**
❑ **7. LÉPÉS: Mosogatás** • **Semmisítse meg** az üres felnyitásra szánt kapszulát. • Mossa el vízzel a fecskendő külsejét és belsejét. • Mosogassa el az adagolópoharat és a kiskanalat.				
Mindenképpen adja be a gyógyszert azonnal vagy legkésőbb 2 órával az elkészítés után.				

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eliquis 0,5 mg bevont granulátum tasakban
Eliquis 1,5 mg bevont granulátum tasakban
Eliquis 2 mg bevont granulátum tasakban

apixabán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz. Ez a betegtájékoztató a betegeknek („Ön") és a szülőnek vagy gondozónak szól, aki beadja a gyermeknek a gyógyszert.
- 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

Az Eliquis-t 28 napostól 18 éves kor alatti életkorú gyermekeknél és serdülőknél a vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli megjelenésének megelőzésére alkalmazzák.

A testtömegnek megfelelő adagolást lásd a 3. pontban.

2. Tudnivalók az Eliquis alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Eliquis-t, ha
- **a gyermek allergiás** az apixabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **a gyermek erősen vérzik**;
- a gyermek **egyik szervében olyan betegség** van, ami növeli a súlyos vérzés kockázatát (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott gyomor- vagy bélfekély**, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**);
- a gyermek **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia);

- **a gyermek véralvadásgátló gyógyszereket kap** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor váltás történik a véralvadásgátló kezelésben, egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be, vagy ha egy csövet vezetnek be az érbe (katéteres abláció), amellyel a szabálytalan szívverést (szívritmuszavart) kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A gyógyszer szedése előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha fennáll a gyermeknél az alábbi állapotok bármelyike:
- a **vérzés fokozott kockázata**, például:
  - **véralvadási zavarok**, beleértve a vérlemezkék csökkent működését eredményező állapotokat;
  - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**;
- **súlyos vesebetegség vagy ha a gyermek művesekezelésben részesül;**
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**;
  - Ez a gyógyszer óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **a gerincébe vezetett cső (kanül) esetén vagy ha injekciót** (pl. érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából) **kapott a gerincoszlopába**, a gyermek kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy a kanül eltávolítása után legalább 5 óra elteltével adhatja be ezt a gyógyszert;
- a gyermeke **szívbillentyű-protézissel** rendelkezik;
- ha a gyermek kezelőorvosa azt állapítja meg, hogy a gyermek vérnyomása nem stabil, vagy a tüdejében lévő vérrög eltávolítására más kezelést vagy műtéti beavatkozást terveznek.

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

Ha a gyermeknek műtétre vagy olyan beavatkozásra van szüksége, ami vérzést okozhat, a gyermek kezelőorvosa arra kérheti, hogy egy rövid időre átmenetileg hagyja abba ennek a gyógyszernek az adását. Ha nem biztos benne, hogy a beavatkozás okozhat-e vérzést, akkor beszéljen a gyermek kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők
Az Eliquis bevont granulátum tasakban készítményt gyermekeknél 5 kg-tól 35 kg alatti testtömegig alkalmazzák a vénákban lévő vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli megjelenésének megelőzésére. Nem áll rendelkezésre elegendő információ egyéb javallatokra vonatkozóan a gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Eliquis
Feltétlenül tájékoztassa a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a gyermek jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek fokozhatják, míg mások csökkenthetik az Eliquis hatását. A gyermek kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ezen gyógyszerek szedése mellett kezelje-e őt Eliquis-szel, és hogy a kezelése milyen szoros ellenőrzést igényel.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják az Eliquis hatását és növelhetik a nem kívánt vérzés kockázatát:
- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló** bizonyos **gyógyszerek** (például ketokonazol, stb.);
- **HIV/AIDS kezelésére alkalmazott** egyes **vírusellenes szerek** (például ritonavir);
- egyéb, **véralvadásgátló gyógyszerek** (például enoxaparin, stb.);
- **gyulladáscsökkentő** vagy **fájdalomcsillapító** gyógyszerek (például acetilszalicilsav vagy naproxén);

- **magas vérnyomásra vagy szívproblémákra szedett gyógyszerek** (például diltiazem);
- **szelektív szerotonin-visszavételt gátlóknak** vagy **szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlóknak** nevezett **antidepresszáns gyógyszerek**.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Eliquis vérrögképződést gátló hatását:
- **epilepszia kezelésére vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (például fenitoin, stb.);
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére használt gyógynövény tartalmú készítmény);
- **tuberkulózis** vagy **egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (például rifampicin).

Terhesség és szoptatás
Ha a serdülő terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll a serdülőnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a serdülő kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

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

A menstruációs ciklussal rendelkező serdülők erősebb vérzést tapasztalhatnak az Eliquis alkalmazásakor. Az esetleges kérdéseivel forduljon a gyermek kezelőorvosához.

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

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

Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz
Amennyiben a gyermek kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy a gyermek bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel a gyermek orvosát, mielőtt elkezdi adni neki ezt a gyógyszert.
A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz bevont granulátumonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Eliquis-t?

A gyógyszert mindig a gyermek kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően adja a gyermeknek. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert kérdezze meg a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Adagolás
A legjobb terápiás hatás elérése érdekében próbálja meg az adagot minden nap ugyanabban az időpontban beadni.

Ha a gyermeknek nehézséget jelent a nyelés, a folyékony keveréket gasztrosztómiás tubuson vagy nazogasztrikus szondán keresztül is beadhatja. Az Eliquis beadásának egyéb módjait beszélje meg a kezelőorvosával.

Mivel az Eliquis adagja a testtömegen alapul, fontos az orvos rendszeres időközönként való felkeresése, mivel a testtömeg változásával szükség lehet az adag módosítására. Ez biztosítja azt, hogy a gyermek a megfelelő adagban kapja az Eliquis-t. A kezelőorvosa szükség esetén módosíthatja a

gyermek adagját. A kezelőorvosa az alábbi táblázatot fogja használni. Ne módosítsa magától az adagot.

1. táblázat: Az Eliquis javasolt adagolása gyermekeknél

	1–7. nap		8. napon és utána	
Testtömeg (kg)	Adagolási rend	Maximális napi adag	Adagolási rend	Maximális napi adag
4 – < 5	0,6 mg naponta kétszer	1,2 mg	0,3 mg naponta kétszer	0,6 mg
5 – < 6	1 mg naponta kétszer	2 mg	0,5 mg naponta kétszer	1 mg
6 – < 9	2 mg naponta kétszer	4 mg	1 mg naponta kétszer	2 mg
9 – < 12	3 mg naponta kétszer	6 mg	1,5 mg naponta kétszer	3 mg
12 – < 18	4 mg naponta kétszer	8 mg	2 mg naponta kétszer	4 mg
18 – < 25	6 mg naponta kétszer	12 mg	3 mg naponta kétszer	6 mg
25 – < 35	8 mg naponta kétszer	16 mg	4 mg naponta kétszer	8 mg
≥ 35	10 mg naponta kétszer	20 mg	5 mg naponta kétszer	10 mg

A gyermeket figyelni kell, hogy biztosan bevegye a teljes adagot. A kezelőorvos fogja meghatározni, milyen hosszan kell folytatni a kezelést.

Ha a gyermek kiköpi az adagot vagy hány:

- az adag bevételét követő 30 percen belül ismételje meg az adag beadását.
- az adag bevételét követő 30 percen túl ne ismételje meg az adag beadását.
  Folytassa az Eliquis adását a következő ütemezett időpontban. Ha a gyermek ismételten kiköpi az adagot vagy hány az Eliquis beadása után, keresse fel a gyermek kezelőorvosát.

Lehet, hogy a gyermek kezelőorvosa az alábbiak szerint megváltoztatja a véralvadásgátló kezelést:

- *Véralvadásgátló gyógyszerekről Eliquis-re történő átállás*

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

- *A K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Eliquis-re*

Hagyja abba a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer szedését. A gyermek kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie adni az Eliquis-t.

Ha a gyermek az előírtnál több Eliquis-t vett be

Azonnal tájékoztassa a gyermek kezelőorvosát, ha az előírtnál nagyobb adag gyógyszert adott a gyermeknek! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt gyógyszer!

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

Ha elfelejtette beadni a gyermeknek az Eliquis-t
- Ha elfelejtette beadni a gyermeknek a reggeli adagot, adja be, amint eszébe jut, és akár az esti adaggal együtt is beadható.
- A kihagyott esti adagot csak ugyanazon este szabad beadni. Ne adjon be két adagot másnap reggel, hanem másnap az ajánlásnak megfelelően folytassa a naponta kétszeri adagolást.

Ha a gyermeknél egynél több adag Eliquis marad ki, kérdezze meg a gyermek kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mit tegyen.

Ha a gyermek idő előtt abbahagyja az Eliquis szedését
Ne hagyja abba a gyógyszer adását anélkül, hogy előtte ezt a gyermek kezelőorvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

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

4. Lehetséges mellékhatások

- **Azonnal forduljon a gyermek kezelőorvosához**, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv, a száj, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. Ezen mellékhatások gyakorisága gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az apixabánnak a vénákban vagy a tüdők ereiben lévő vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli megjelenésének megelőzése esetén ismert mellékhatásai alább vannak felsorolva. Általánosságban az Eliquis-szel kezelt gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyeltekhez, és elsődlegesen enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. A gyermekek és serdülők esetében gyakrabban megfigyelt mellékhatások az orrvérzés és a kóros hüvelyi vérzés voltak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet)
Vérzések, köztük:
- a hüvelyből,
- az orrból.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Vérzések, köztük:
  - fogínyvérzés,
  - véres vizelet,
  - véraláfutás és duzzanat,
  - a bél-, vagy végbélvérzés,
  - élénk/piros vér a székletben,
  - bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).
- Hajhullás
- Vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat
- Csökkent vérlemezkeszám a gyermek vérében (mely befolyásolhatja a vérrögképződést)
- Hányinger
- Bőrkiütés
- Viszketés
- Alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,

- bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
- megnövekedett glutamát-piruvát-transzamináz (GPT).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- Vérzés:
  - a hasüregbe és a hasüreg mögött lévő területre,
  - a gyomorban,
  - a szemben,
  - a szájban,
  - az aranyérből,
  - a szájban vagy köhögés után vér a köpetben,
  - az agyban vagy a gerincoszlopban,
  - a tüdőben,
  - az izomban.
- Bőrkiütés, ami hólyagokat képezhet és céltáblára emlékeztet (középen sötét pontokkal, körülötte halványabb területtel és a szélén sötét gyűrűvel) *(eritéma multiforme)*.
- A vérerek gyulladása (vaszkulitisz), amely bőrkiütést vagy a bőrfelszín alatt pontszerű, lapos, vörös, kerek foltokat vagy véraláfutást okozhat.
- A vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - megnövekedett gamma-glutamiltranszferázszint (GGT),
  - vér a székletben vagy a vizeletben, amelyeket vizsgálatokkal mutatnak ki.

Mellékhatások bejelentése
Ha a gyermeknél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a gyermek 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 Eliquis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eliquis?
- A készítmény hatóanyaga az apixabán. 0,5 mg, 1,5 mg vagy 2 mg apixabán tasakonként.
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: **laktóz** (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát (E470b).

- Filmbevonat: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „Az Eliquis laktózt (a cukor egy típusát) és nátriumot tartalmaz”), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Eliquis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
0,5 mg-os rózsaszín, kerek, bevont granulátumszemcsék 0,5 mg-os, 1,5 mg-os és 2 mg-os tasakokban

- Egy 0,5 mg-os bevont granulátum alufólia tasakban
- Három 0,5 mg-os bevont granulátum alufólia tasakban
- Négy 0,5 mg-os bevont granulátum alufólia tasakban

28 db tasakot tartalmaz dobozonként.

Betegeknek szóló információs kártya: a gyógyszer kezelésére vonatkozó információk
Az Eliquis dobozában, a betegtájékoztatóval együtt megtalálható a betegeknek szóló információs kártya, vagy pedig a gyermek kezelőorvosa biztosíthat egy hasonló kártyát.
A Betegeknek szóló információs kártya hasznos információkat tartalmaz a gyermek számára, és figyelmezteti a többi orvost, hogy a gyermek Eliquis-t szed. **Ezt a kártyát mindig magánál kell tartania!**

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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

AZ ELIQUIS BEVONT GRANULÁTUM TASAKBAN HASZNÁLATI ÚTMUTATÓJA

Fontos információk: • **Az Eliquis-re vonatkozó további információkért olvassa el a betegtájékoztatót vagy beszéljen kezelőorvosával.** • **Korlátozott folyadékbevétel esetén a tápszer vagy víz térfogata legfeljebb 2,5 ml-ig csökkenthető.**

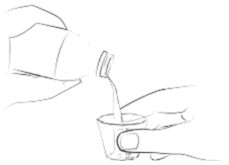
Az adag elkészítése a tasakok felhasználásávall

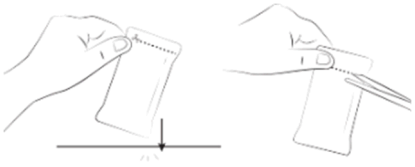
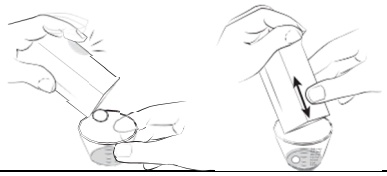
OLVASSA EL AZ ALÁBBI UTASÍTÁSOKAT, MIELŐTT ELKÉSZÍTI ÉS BEADJA AZ ADAGOT.

2 módon lehet összekeverni és beadni ezt a gyógyszert:
- **FOLYADÉKOT** alkalmazó módszer szájfecskendő használatával, **vagy**
- **ÉTELT** alkalmazó módszer egy kis méretű tál és kanál használatával.

A gyógyszer beadásához szükség lesz egy adagolópohárra és adagoló szájfecskendőre (FOLYADÉKKAL való összekeverés) **vagy** egy csészére és kanálra (ÉTELLEL való összekeverés). Szükség esetén ezeket az eszközöket beszerezheti a gyógyszertárból.

A tasak tartalmának FOLYADÉKKAL való összekeverésének módszere

❑ **1. LÉPÉS: Az eszközök előkészítése** • **Mossa meg és szárítsa meg** a kezeit. • **Tisztítson meg és készítsen elő egy sík munkafelületet.** • **Készítse össze** az alábbi eszközöket: o **Tasakok** (ellenőrizze a kezelőorvos által felírt recepten, hogy adagonként hány darab tasakot kell alkalmazni). o Szájfecskendő (a gyógyszer beadásához) o Adagolópohár (a gyógyszer összekeveréséhez) o Kiskanál (a gyógyszer összekeveréséhez) o Kisolló (a tasak felnyitásához) o **Folyadék** (használjon **bébitápszert, vizet vagy almalét**).	
❑ **2. LÉPÉS: Folyadék kitöltése az adagolópohárba** • **Öntsön körülbelül 10 ml (2 teáskanál)** folyadékot az adagolópohárba. ***Vigyázat! A teljes adag beadása érdekében NE tegye a gyógyszert cumisüvegbe.***	

❑ **3. LÉPÉS: A tasak ütögetése és felbontása** • **Ütögesse** a tasakot, hogy a bevont granulátumo(ka)t alulra mozgassa. • **Vágja el** a pontozott vonalnál a tasakot a felbontáshoz.	
❑ **4. LÉPÉS: A tasak kiürítése** • **Öntse** a tasakban található bevont granulátumo(ka)t az adagolópohárba. • **Húzza végig** az ujját a tasakon, hogy az összes granulátumot eltávolítsa.	
❑ **5. LÉPÉS: Keverés** • **Fogja meg** az adagolópoharat az egyik kezével, és egy kiskanál segítségével kevergesse és törje össze a granulátumo(ka)t. • **Keverje a <u>teljes</u> feloldódásig**. Ez 5-7 perc alatt következik be. A feloldás fontos a helyes adagoláshoz.	5-7 perc

❑ **6. LÉPÉS: A gyógyszer beadása**

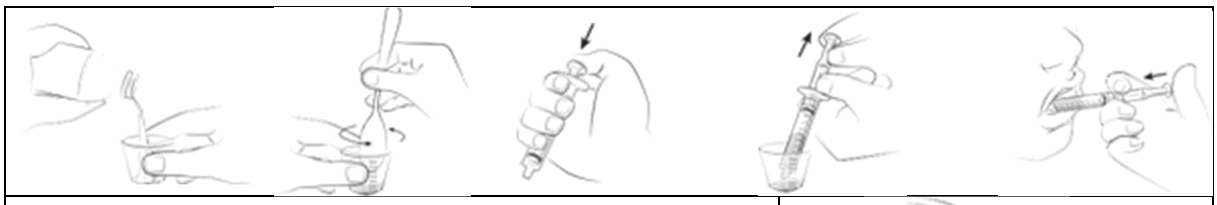
Ez egy <u>2 részes folyamat</u>, amellyel biztosíthatja a TELJES gyógyszermennyiség beadását.
<u>Végezze el az 1. részt és a 2. részt is</u>

<u>1. rész</u>: szívja fel a folyékony keverék TELJES mennyiségét a szájfecskendővel, és adja be a fecskendőben lévő összes gyógyszert.

NYOMJA BE a dugattyút	**Szívja fel a folyékony keverék TELJES mennyiségét, hogy ne maradjon gyógyszer az adagolópohárban**	**LASSAN adagolva adja be a fecskendőben lévő összes gyógyszert**

<u>2. rész</u>: Ismételje az alábbiakat, ezzel biztosíthatja a maradék gyógyszer beadását:

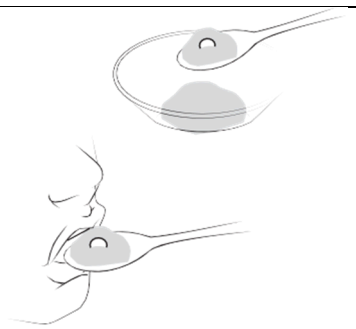
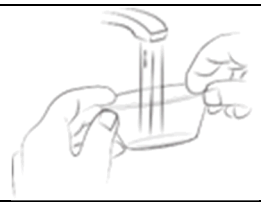
Öntsön TOVÁBBI körülbelül 5 ml (egy teáskanál) folyadékot az adagolópohárba	**ÓVATOSAN keverje meg a folyadékot a kiskanállal**	**NYOMJA BE a dugattyút**	**Szívja fel a folyékony keverék TELJES mennyiségét, hogy ne maradjon gyógyszer az adagolópohárban**	**LASSAN adagolva adja be a fecskendőben lévő összes gyógyszert**



❑ **7. LÉPÉS: Mosogatás** • **Dobja ki** az üres tasakot. • Mossa el vízzel a fecskendő külsejét és belsejét. • Mosogassa el az adagolópoharat és a kiskanalat.	
Mindenképpen adja be a gyógyszert azonnal vagy legkésőbb 2 órával az elkészítés után.	

A tasak tartalmának ÉTELLEL való összekeverése

❑ **1. LÉPÉS: Az eszközök előkészítése** • **Mossa meg és szárítsa meg** a kezeit. • **Tisztítson meg és készítsen elő egy sík munkafelületet.** • **Készítse össze** az alábbi eszközöket: o **Tasakok** (ellenőrizze a kezelőorvos által felírt recepten, adagonként hány darab tasakot kell alkalmazni). o Kis tál (a gyógyszer összekeveréséhez) o Kiskanál (a gyógyszer összekeveréséhez) o Kisolló (a tasak felnyitásához) o Almapüré	
❑ **2. LÉPÉS: A keverék elkészítése** • **Tegyen körülbelül 1 evőkanál (15 ml)** ételt a tálba.	
❑ **3. LÉPÉS: A tasak ütögetése és felbontása** • **Ütögesse** a tasakot, hogy a bevont granulátumo(ka)t alulra mozgassa. • **Vágja el** a pontozott vonalnál a tasakot a felbontáshoz.	
❑ **4. LÉPÉS: A tasak kiürítése** • **Öntse** a tasakban található bevont granulátumo(ka)t a tálba. • **Húzza végig** az ujját a tasakon, hogy az összes granulátumot eltávolítsa.	
❑ **5. LÉPÉS: Keverés** • **Fogja meg** a kis tálat az egyik kezével, és egy kiskanál segítségével keverje bele a bevont granulátumo(ka)t az almapürébe. A bevont granulátumnak nem kell feloldódnia az ételben.	

❑ **6. LÉPÉS: A gyógyszer beadása** • **Adja be** az étel és a gyógyszer keverékét a kiskanállal. • **Gondoskodjon róla, hogy az ÖSSZES** gyógyszert és ételt beadja, tehát ne maradjon gyógyszer a tálban.	
❑ **7. LÉPÉS: Mosogatás** • **Dobja ki** az üres tasakot. • Mosogassa el a kis tálat és a kiskanalat.	
Mindenképpen azonnal adja be a gyógyszert.	