Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall- Eliquis, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/002148/X/0089/G) jiġu enfasizzati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>

**ANNESS I**

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 2.5 mg pilloli miksijin b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 2.5 mg apixaban.

Eċċipjent(i) bl-effett magħruf

Kull pillola ta’ 2.5mg miksija b’rita fiha 51 mg ta’ lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompleta ta’ sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola)

Pilloli sofor, tondi (dijametru ta’ 6 mm) mnaqqxin b’893 fuq naħa waħda u b’2½ fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Adulti

Il-prevenzjoni ta’ avvenimenti tromboemboliċi venużi (VTE) f’pazjenti adulti li jkunu għamlu kirurġija ta’ sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn jew tal-irkoppa.

Il-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux

valvulari (NVAF) u b’fattur ta’ riskju wieħed jew aktar bħal puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu ġraw qabel; età ≥ 75 sena; pressjoni għolja; dijabete mellitus; insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi ≥ II).

It-trattament ta’ trombożi tal-vini profondi (DVT) u emboliżmu pulmonari (PE), u l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti fl-adulti (ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti b’PE emodinamikament instabbli).

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE, *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena.

* 1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

*Prevenzjoni ta’ VTE (VTEp): kirurġija ta’ sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn jew tal-irkoppa fl-adulti*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija 2.5 mg li tittieħed darbtejn kuljum. Id-doża inizjali għandha tittieħed 12 sa 24 siegħa wara l-kirurġija.

It-tobba jistgħu jikkunsidraw il-benefiċċji potenzjali ta’ antikoagulazzjoni aktar bikrija għal profilassi tal-VTE kif ukoll ir-riskji ta’ fsada wara kirurġija huma u jiddeċiedu fuq il-ħin tal-amministrazzjoni fi ħdan dan il-perjodu ta’ żmien.

*Pazjenti rikoverati li jkunu qegħdin jagħmlu kirurġija ta’ sostituzzjoni tal-ġenbejn*

It-tul rakkomandat tat-trattament huwa ta’ 32 sa 38 jum.

*Pazjenti rikoverati li jkunu qegħdin jagħmlu kirurġija ta’ sostituzzjoni tal-irkoppa*

It-tul rakkomandat tat-trattament huwa ta’ 10 sa 14-il jum.

*Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux*

*valvulari (NVAF)*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija 5 mg li tittieħed mill-ħalq darbtejn kuljum.

*Tnaqqis fid-doża*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija 2.5 mg li tittieħed mill-ħalq darbtejn kuljum f’pazjenti b’NVAF u mill-inqas żewġ karatteristiċi milli ġejjin: età ≥ 80 sena, piż tal-ġisem ≤ 60 kg, jew kreatinina fis-serum ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L).

It-terapija għandha titkompla fit-tul.

*Trattament ta’ DVT, Trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt) fl-adulti*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban għat-trattament ta’ DVT akuta u trattament ta’ PE hi ta’ 10 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem segwita minn 5 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum. Skont il-linji gwida mediċi disponibbli, tul ta’ żmien qasir tat-trattament (mill-inqas 3 xhur) irid ikun ibbażat fuq fatturi ta’ riskju temporanji (eż., operazzjoni riċenti, trawma, immobilizzazzjoni).

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti hi ta’ 2.5 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum. Meta l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti tkun indikata, id-doża ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum għandha tinbeda wara t-tlestija ta’ 6 xhur ta’ trattament b’apixaban 5 mg darbtejn kuljum jew b’antikoagulant ieħor, kif indikat f’Tabella 1 hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 5.1).

**Tabella 1: Rakkomandazzjoni tad-doża (VTEt)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Skeda ta’ dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| Trattament ta’ DVT jew PE | 10 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem | 20 mg |
| segwita minn 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |
| Prevenzjoni ta’ DVT rikorrenti u/jew PE wara t-tlestija ta’ 6 xhur ta’ trattament għal DVT jew PE | 2.5 mg darbtejn kuljum | 5 mg |

It-tul ta’ żmien tat-terapija globali għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta’ ħruġ ta’ demm (ara sezzjoni 4.4).

*Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi*

It-trattament b’apixaban għal pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18-il sena għandu jinbeda wara mill-inqas 5 ijiem ta’ terapija inizjali ta’ antikoagulazzjoni parenterali (ara sezzjoni 5.1).

It-trattament b’apixaban f’pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq dożaġġ skont livelli differenti tal-piż. Id-doża rakkomandata ta’ apixaban f’pazjenti pedjatriċi li jiżnu ≥ 35 kg tidher f’Tabella 2.

**Tabella 2: Rakkomandazzjoni dwar id-doża għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi li jiżnu ≥ 35 kg**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Jiem 1‑7 | | Jum 8 u lil hinn | |
| Piż tal-ġisem (kg) | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| ≥ 35 kg | 10 mg darbtejn kuljum | 20 mg | 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |

Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 35 kg, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal Eliquis granuli f’kapsuli għall-ftuħ u Eliquis granuli miksijin fi qratas.

Abbażi tal-linji gwida tat-trattament ta’ VTE fil-popolazzjoni pedjatrika, it-tul ta’ żmien tat-terapija globali għandu jiġi individwalizzat wara valutazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament u r-riskju ta’ ħruġ ta’ demm (ara sezzjoni 4.4).

*Doża maqbuża fl-adulti u l-pazjenti pedjatriċi*

Doża ta’ filgħodu maqbuża għandha tittieħed immedjatament meta tiġi nnutata, u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija. Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija, il-pazjent m’għandux jieħu żewġ dożi l-għada filgħodu. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid tad-doża regolari ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

*Tibdil fit-trattament*

Tibdil fit-trattament minn antikoagulanti parenterali għal Eliquis (u *viċi-versa*) jista’ jsir fid-doża skedata li jkun imiss (ara sezzjoni 4.5). Dawn il-prodotti mediċinali m’għandhomx jingħataw fl-istess ħin.

*Tibdil minn terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) għal Eliquis*

Meta fil-pazjenti t-terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) tinbidel għal Eliquis, il-warfarin jew terapija b’VKA oħra għandhom jitwaqqfu u Eliquis għandu jinbeda meta l-proporzjoni normalizzat internazzjonali (INR) huwa < 2.

*Tibdil minn Eliquis għal terapija b’VKA*

Meta fil-pazjenti jkun hemm tibdil fi-trattament minn Eliquis għal terapija b’VKA, l-amministrazzjoni ta’ Eliquis għandha titkompla għal mill-inqas jumejn wara li tinbeda it-terapija b’VKA. Wara jumejn ta’ amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA, għandu jinkiseb INR qabel ma’ ssir id-doża skedata ta’ Eliquis li jkun imiss. L-amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA għandha titkompla sakemm l-INR huwa ≥ 2.

*Anzjani*

VTEp u VTEt - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

NVAF - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża, sakemm il-kriterji għal tnaqqis fid-doża huma milħuqa (ara *Tnaqqis fid-doża* fil-bidu ta’ sezzjoni 4.2).

*Indeboliment tal-kliewi*

*Pazjenti adulti*

F’pazjenti adulti b’indeboliment renali ħafif jew moderat, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw:

* għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa (VTEp), it-trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), ma hemmx bżonn ta’ ebda’ aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2).
* għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara s-subintestatura hawn fuq dwar it-Tnaqqis fid-doża). Fin-nuqqas ta’ kriteriji oħra għal tnaqqis fid-doża (età, piż tal-ġisem), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

F’pazjeni adulti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2):

- għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa (VTEp), it-trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela;

- għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, il-pazjenti għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum.

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemmx ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2), m’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-fwied*

Eliquis huwa kontra-indikat f’pazjenti adulti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4. u 5.2).

Jista’ jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B). Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti b’livelli ta’ enżimi tal-fwied elevati alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) >2 x ULN jew total ta’ bilirubin ≥1.5 x ULN ma kienux inklużi fl-istudji kliniċi. Għalhekk Eliquis għandu jintuża b’kawtela f’din il-poplazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Qabel ma’ jinbeda Eliquis, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

*Piż tal-ġisem*

VTEp u VTEt - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

NVAF - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża, sakemm il-kriterji għal tnaqqis fid-doża huma milħuqa (ara *Tnaqqis fid-doża* fil-bidu ta’ sezzjoni 4.2).

L-għoti ta’ apixaban lil pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż (ara sezzjoni 4.2).

*Sess*

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2).

*Pazjenti li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter (non-valvular atrial fibrillation, NVAF)*

Il-pazjenti jistgħu jkomplu l-użu ta’ apixaban waqt li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

*Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni*

Apixaban jista’ jinbeda jew jitkompla f’pazjenti adulti b’NVAF li jistgħu jkunu jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal pazjenti li ma jkunux ġew ikkurati qabel b’antikoagulanti, għandha tiġi kkunsidrata l-esklużjoni ta’ trombus atrijali tax-xellug permezz ta’ approċċ iggwidat mill-immaġni (eż. ekokardjografija transesofegali (TEE - transesophageal echocardiography) jew sken tomografiku komputat (CT - computed tomographic scan) qabel il-kardjoverżjoni, skont il-linji gwida mediċi stabbiliti.

Għal pazjenti li jibdew kura b’apixaban, għandha tingħata 5 mg darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 dożi waħdanin) qabel il-kardjoverżjoni sabiex tiġi żgurata anitkoagulazzjoni adegwata (ara sezzjoni 5.1). Il-kors tad-dożaġġ għandu jitnaqqas għal 2.5 mg apixaban li tingħata darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 dożi waħdanin) jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet ta’ hawn fuq *Tnaqqis fid-doża* u *Indeboliment tal-kliewi*).

Jekk tkun meħtieġa kardjoverżjoni qabel ikunu jistgħu jingħataw 5 dożi ta’ apixaban, għandha tingħata doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg, segwita minn 5 mg darbtejn kuljum. Il-kors tad-dożaġġ għandu jitnaqqas għal doża qawwija tal-bidu ta’ 5 mg segwita minn 2.5 mg darbtejn kuljum jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet ta’ hawn fuq *Tnaqqis fid-doża* u *Indeboliment tal-kliewi*). L-għoti tad-doża qawwija tal-bidu għandu jingħata tal-inqas sagħtejn qabel il-kardjoverżjoni (ara sezzjoni 5.1).

Għall-pazjenti kollha li tkun qed issirilhom kardjoverżjoni, għandha tinkiseb konferma qabel il-kardjoverżjoni li l-pazjent ikun ħa apixaban kif preskritt. Id-deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tat-trattament għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida għal kura b’antikoagulanti f’pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni.

*Pazjenti b’NVAF u sindrome koronarja akuta (ACS, acute coronary syndrome) u/jew intervent koronarju perkutanju (PCI, percutaneous coronary intervention)*

Hemm esperjenza limitata għat-trattament b’apixaban fid-doża rakkomandata għal pazjenti b’NVAF meta jintuża flimkien ma’ sustanzi kontra l-plejtlits f’pazjenti b’ACS u/jew li jkun ħa jsirilhom PCI wara li tkun inkisbet emostasi (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena ma ġewx determinati f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti. M’hemm l-ebda *data* disponibbli fit-trabi tat-twelid u għal indikazzjonijiet oħra (ara wkoll sezzjoni 5.1). Għalhekk, Eliquis mhuwiex rakkomandat għall-użu fi trabi tat-twelid u f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti għall-indikazzjoni tal-prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu. *Data* disponibbli attwalment dwar il-prevenzjoni tat-tromboemboliżmu hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta’ kif jingħata fl-adulti u pazjenti pedjatriċi

Użu orali

Eliquis għandu jinbela mal-ilma, bi jew mingħajr ikel.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli sħaħ, il-pilloli ta’ Eliquis jistgħu jitfarrku jew jiġu sospiżi fl-ilma, jew f’5% glucose fl-ilma (G5W), jew fil-meraq tat-tuffieħ jew jitħalltu mal-polpa tat-tuffieħ u jingħataw mill-ħalq immedjatament (ara sezzjoni 5.2). Inkella, il-pilloli ta’ Eliquis jistgħu jitfarrku u jiġu sospiżi f’60 mL ta’ ilma jew f’G5W u jingħataw immedjatament permezz ta’ tubu nażogastriku (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli mfarrkin ta’ Eliquis huma stabbli fl-ilma, f’G5W, fil-meraq tat-tuffieħ, u fil-polpa tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

**4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi eċċipjenti elenkati f’sezzjoni 6.1.
* Fsada attiva klinikament sinifikanti.
* Mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 5.2).
* Leżjoni jew kundizzjoni jekk ikunu kkunsidrati bħala fatturi ta’ riskju sinifikanti ta’ ħruġ maġġuri ta’ demm. Dan jista’ jinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali kurrenti jew reċenti, preżenza ta’ neoplażmi malinni f’riskju għoli ta’ fsada, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurġija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew kirurġija oftalmoloġika, emorraġija intrakranjali reċenti, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, anewriżmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intraċerebrali.
* It-trattament fl-istess ħin bi kwalunkwe mediċina li traqqaq id-demm, eż., eparina mhux frazzjonata (UFH), eparini b’piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilate, eċċ.) ħlief f’ċirkustanzi speċifiċi meta tinqaleb it-terapija bl-antikoagulanti (ara sezzjoni 4.2), meta UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex iżżomm kateter venuż ċentrali jew arterjali miftuħ jew meta UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Riskju ta’ emorraġija

Bħal b’antikoagulanti oħrajn, pazjenti li qegħdin jieħdu apixaban għandhom jiġu osservati b’attenzjoni għal sinjali ta’ fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b’kawtela f’kundizzjonijiet b’riskju miżjud ta’ emorraġija. L-għoti ta’ apixaban għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.9).

Għalkemm trattament b’apixaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, l-eżami anti-Fattur Xa kwantitattiv ikkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza (ara sezzjoni 5.1).

Għall-adulti hemm disponibbli aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma ġewx determinati f’pazjenti pedjatriċi (irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs, *prothrombin complex concentrates*) jew fattur VIIa rikombinanti. Madankollu, m’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex jitreġġa’ lura l-ħruġ ta’ demm f’pazjenti pedjatriċi u adulti li ngħataw apixaban.

Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw l-emostasi

Minħabba żieda fir-riskju ta’ fsada, trattament flimkien ma’ kwalunkwe antikoagulanti oħra huwa kontaindikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta’ apixaban flimkien ma’ sustanzi kontra l-plejtlits iżid ir-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tingħata attenzjoni jekk pazjenti jiġu kkurati b’mod konkomittanti b’inibituri selettivi ta’ assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina (SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors) jew inibituri ta’ assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina norepinefrina (SNRIs, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors), jew mediċini anti‑infjammatorji mhux sterojdali (NSAIDs) inkluż acetylsalicylic acid.

Wara operazzjoni, mhux rakkomandat li inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban (ara sezzjoni 4.5).

F’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju u kundizzjonijiet li jeħtieġu terapija waħda jew żewġ terapiji kontra l-plejtlits, għandha ssir eżaminazzjoni b’kawtela għal benefiċċji potenzali kontra r-riskji potenzjali qabel tingħata il-kombinazzjoni ta’ din it-terapija ma’ apixaban.

Fi studju kliniku f’pazjenti adulti b’fibrillazzjoni tal-atriju, l-użu flimkien ma’ ASA żied ir-riskju ta’ fsada b’apixaban minn 1.8% fis-sena għal 3.4% fis-sena, u żieda fir-riskju ta’ fsada bil-warfarin minn 2.7% fis-sena għal 4.6% fis-sena. F’dan l-istudju kliniku, kien hemm użu limitat (2.1%) ta’ użu flimkien ma’ żewġ terapiji kontra l-plejtlits (ara sezzjoni 5.1).

Studju kliniku rreġistra pazjenti b’fibrillazzjoni atrijali b’ACS u/jew li kien ħa jsirilhom PCI u perjodu ppjanat ta’ trattament b’inibitur ta’ P2Y12, b’ASA jew mingħajr, u b’antikoagulant orali (jew apixaban jew VKA) għal 6 xhur. L-użu fl-istess ħin ta’ ASA żied ir-riskju ta’ fsada maġġuri tal-ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis - Soċjetà Internazzjonali fuq Trombożi u Emostasi) jew fsada CRNM (Clinically Relevant Non-Major - Mhux Maġġuri Klinikament Relevanti) f’individwi li ġew ikkurati b’apixaban minn 16.4% fis-sena għal 33.1% fis-sena (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju kliniku f’pazjenti mingħajr fibrillazzjoni atrijali b’riskju ogħli wara sindromu koronarju akut, ikkaratterizzat minn komorbożitajiet kardijaċi multipli jew mhux kardijaċi, li rċivew ASA jew kombinazzjoni ta’ ASA flimkien ma’ clopidogrel, kienet irrapurtata żieda sinifikanti fir-riskju ta’ fsada maġġuri tal-ISTH b’apixaban (5.13% fis-sena) meta mqabbla mal-plaċebo (2.04% fis-sena).

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Użu ta’ aġenti trombolitiċi għat-trattament ta’ puplesija iskemika akuta

Hemm esperjenza limitata ħafna fuq l-uż ta’ aġenti trombolitiċi għat-trattament ta’ puplesija iskemika akuta f’pazjenti li kienu amministrati apixaban (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b’valvoli prostetiċi tal-qalb

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ apixaban ma ġewx studjati f’pazjenti b’valvoli prostetiċi tal-qalb, bi jew mingħajr fibrillazzjoni tal-atriju. Għalhekk, l-użu ta’ apixaban m’huwiex irrakkomandat f’dawn iċ-ċirkustanzi.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’valvoli prostetiċi tal-qalb; għalhekk, l-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat.

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b’azzjoni diretta (DOACs) inkluż apixaban mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta’ trombożi li huma dijanjostikati bis-sindrome antifosfolipid. B’mod partikolari għal pazjenti li huma tripli pożittivi (għal antikoagulanti ta’ lupus, antikorpi ta’ antikardjolipin u antikorpi ta’ kontra l-beta 2-glikoproteina I), il-kura b’DOACs tista’ tiġi assoċjata ma’ rati miżjuda ta’ avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b’antagonist ta’ vitamina K.

Kirurġija u proċeduri invażivi

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 48 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju moderat jew ogħli ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn il-probabilità ta’ fsada klinikament sinifikanti ma tistax tiġi eskluża jew ir-riskju ta’ fsada m’huwiex aċċettabbli.

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju baxx ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn xi fsada li jsseħħu huma mistennija li jkunu minimi u mhux kritiċi fis-sit tagħhom jew ikkontrollati faċilment.

Għandha tintuża kawtela xierqa, u ż-żieda fil-fsada għandha tkun kkunsidrata, jekk kirurġija jew proċeduri invażivi ma jkunux jistgħu jiġu posposti. Ir-riskju ta’ fsada għandu jitqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti u emostasi adegwata tkun stabbilita, apixaban għandu jerġa jinbeda mill-aktar fis possibli wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku (għall-kardjoverżjoni ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali, m’hemmx bżonn li l-kura b’apixaban tiġi interrotta (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.5).

Twaqqif temporanju

Twaqqif ta’ antikoagulanti, inkluż apixaban, għal fsada attiva, kirurġija elettiva, jew proċeduri invażivi jista’ jżid ir-riskju ta’ trombożi fil-pazjenti. Twaqqif tat-terapija għal perjodu ta’ żmien għandu jkun evitat u jekk l-antikoagulazzjoni b’apixaban għandu jitwaqqaf b’mod temporanju għal xi raġuni, it-terapija għandha terġa tinbeda mill-aktar fis possibli.

Anesteżija spinali/epidurali jew titqib

Meta tintuża anesteżija newrassjali (anesteżija spinali/epidurali) jew ikun hemm titqib spinali/epidurali, pazjenti kkurati b’sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta’ kumplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f’riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew spinali li tista’ twassal għal paraliżi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta’ dawn l-avvenimenti jista’ jiżdied bl-użu wara l-kirurġija ta’ katiters epidurali tat-tip ‘indwelling’ jew l-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Katiters epidurali jew intratekali tat-tip ‘indwelling’ għandhom jitneħħew għallinqas 5 sigħat qabel l-ewwel doża ta’ apixaban. Ir-riskju jista’ jiżdied ukoll b’titqib epidurali jew spinali trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta’ spiss għal sinjali u sintomi ta’ indeboliment newroloġiku (eż., tnemnim jew dgħufija tas-saqajn, imsaren jew disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi nnotat kompromess newroloġiku, ikun hemm bżonn ta’ dijanjożi u ta’ trattamenturġenti. Qabel intervent newrassjali, it-tabib għandu jqis il-benefiċċju potenzjali kontra r-riskju f’pazjenti antikoagulati jew f’pazjenti li għandhom jiġu antikoagulati għal tromboprofilassi.

M’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ apixaban ma’ kateters użati intratekali jew epidurali tat-tip “indwelling”. F’każ li hemm bżonn ta’ dan, u fuq bażi ta’ informazzjoni ta’ PK, għandu jkun hemm intervall ta’ 20-30 siegħa (i.e., 2 x il-*half-life*) bejn l-aħħar doża ta’ apixaban u t-tneħħija tal-kateter, u mill-inqas doża waħda għandha titħalla barra qabel t-tneħħija tal-kateter. Id-doża li jmiss ta’ apixaban tista’ tingħata mill-anqas 5 sigħat wara t-tneħħija tal-kateter. Bħal kull prodott mediċinali antikoagulant ġdid, l-esperjenza fuq imblokk newrassjali hija limitata u attenzjoni estrema hija għalhekk rakkomandat meta apixaban se jintuża meta jkun hemm imblokk newrassjali.

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-ħin ta’ meta għandu jitqiegħed jew jitneħħa l-kateter newrassjali f’pazjenti pedjatriċi waqt li jkunu qed jieħdu apixaban. F’każijiet bħal dawn, waqqaf apixaban u kkunsidra antikoagulant parenterali b’azzjoni qasira.

Pazjenti b’PE emodinamikament instabbli jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Apixaban mhuwiex rakkomandat bħala alternattiva għal eparina mhux frazzjonata f’pazjenti b’emboliżmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari billi s-sigurtà u l-effikaċja ta’ apixaban ma ġewx stabbiliti f’dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Pazjenti b’kanċer attiv

Pazjenti b’kanċer attiv jistgħu jkunu f’riskju għoli kemm ta’ tromboemboliżmu venuż kif ukoll ta’ avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm. Meta apixaban jiġi kkunsidrat għat-trattament ta’ DVT jew ta’ PE f’pazjenti bil-kanċer, għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji kontra r-riskji (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi

*Pazjenti adulti*

Dejta klinika limitata tindika li l-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma jiżdiedu f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) li jista’ jwassal għal żieda fir-riskju ta’ fsada. Għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa (VTEp), it-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min), u pazjenti bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥  80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemmx ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

*Pazjenti pedjatriċi*

Pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever ma ġewx studjati u għalhekk m’għandhomx jirċievu apixaban (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti anzjani

Iż-żieda fl-età tista’ żżid riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Flimkien ma’ dan, għandu jintuża b’kawtela meta jkun hemm amministrazzjoni ta’ apixaban flimkien ma’ ASA f’pazjenti anzjani minħabba riskju ta’ fsada potenzjalment ogħla.

Piż tal-ġisem

Fl-adulti, piż tal-ġisem baxx (< 60 kg) jista’jżid riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b’indeboliment tal-fwied

Apixaban huwa kontra-indikat f’pazjenti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b’enzimi tal-fwied għoljin ALT/AST > 2 x ULN jew bilirubin totali ≥ 1.5 x ULN ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, apixaban għandu jintuża b’kawtela f’din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Qabel ma’ jingħata apixaban, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Interazzjoni ma’ inibituri kemm ta’ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) kif ukoll ta’ P-glycoprotein (P-gp)

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat ’f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku konkomittanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, bħal azole-antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir). Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-esponiment għal apixaban b’darbtejn (ara sezzjoni 4.5) jew iktar fil-preżenza ta’ fatturi addizzjonali li jżidu l-esponiment għal apixaban (eż., indeboliment renali sever).

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomitanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP 3A4 kif ukoll ta’ P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma’ indutturi kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp

L-użu konkomittanti ta’ apixaban ma’ indutturi CYP3A4 u P-gp b’saħħithom (eż., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal għal tnaqqis ta’ ~50% fl-espożizzjoni għal apixaban. Fi studju kliniku f’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju, kien osservat tnaqqis fl-effikaċja u żieda fir-riskju ta’ fsada meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ indutturi b’saħħithom ta’ CYP3A4 u P-gp meta mqabbel mal-għoti ta’ apixaban waħdu.

F’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi qawwijin kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjoni 4.5):

- għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa, għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti, apixaban għandu jintuża b’kawtela;

- għat-trattament ta’ DVT u trattamentta’ PE, apixaban m’għandux jintuża għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa.

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomitanti b’indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP 3A4 kif ukoll ta’ P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija ta’ ksur tal-ġenbejn

Apixaban ma ġiex studjat fi studji kliniċi f’pazjenti li jkunu qegħdin għaddejjin minn kirurġija wara ksur tal-ġenbejn sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà f’dawn il-pazjenti. Għalhekk, mhuwiex rakkomandat f’dawn il-pazjenti.

Parametri tal-laboratorju

Kif mistenni, testijiet ta’ tgħaqid tad-demm [eż., il-ħin għal prothrombin (PT), INR, u l-ħin għal thomboplastin parzjali attivat (aPTT)] huma affetwati mil-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ apixaban. Tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà (ara sezzjoni 5.1).

Informazzjoni dwar is-sustanzi mhux attivi

Eliquis fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza totali ta’ lactase jew l-assorbiment ħażin ta’ glucose-galactose ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment “ħieles mis-sodium”.

**4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma’ dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Inibituri ta’ CYP3A4 u P-gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u ketoconazole (400 mg darba kuljum), inibitur b’saħħtu kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, wassal għal żieda darbtejn l-AUC medja ta’ apixaban AUC u żieda ta’ 1.6-darba is-Cmax medju ta’ apixaban.

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu trattamentsistemiku konkomittanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, bħal azole-antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir) (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li mhumiex ikkunsidrati inibituri b’saħħithom kemm għal CYP3A4 kif ukoll għal P-gp, (eż., amiodarone, clarithromycin, diltiazem, fluconazole, naproxen, quinidine, verapamil) huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plasma sa ċertu punt. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal apixaban meta mogħti fl-istess ħin ma’ aġenti li mhumiex inibituri qawwija kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp. Pereżempju, diltiazem (360 mg darba kuljum), meqjus bħala inibitur ta’ CYP3A4 moderat u inibitur ta’ P-gp dgħajjef, wassal għal żieda ta’ 1.4 drabi fl-AUC medju ta’ apixaban u żieda ta’ 1.3 drabi fis-Cmax. Naproxen (500 mg, doża singola), inibitur ta’ P-gp iżda mhux inibitur ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.5 u ta’ 1.6 fl-AUC u fis-Cmax medju ta’ apixaban, rispettivament. Clarithromycin (500 mg, darbtejn kuljum, inibitur ta’ P-gp u inibitur qawwi ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.6 drabi u ta’ 1.3 drabi fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban rispettivament.

Indutturi ta’ CYP3A4 u P-gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u rifampicin, induttur qawwi kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, wassal għal tnaqqis ta’ madwar 54% u 42% fl-AUC u Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. L-użu konkomittanti ta’ apixaban ma’ indutturi b’saħħtihom oħrajn ta’ CYP3A4 u P-gp (eż., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal ukoll għal konċentrazzjonijiet tal-plasma ta’ apixaban. Ebda aġġustament tad-doża għal apixaban ma huwa meħtieġ matul trattament fl-istess ħin ma’ prodotti mediċinali bħal dawn, madankollu f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi qawwijin kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, apixaban għandu jintuża b’kawtela għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa, għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti.

Apixaban mhuwiex rakkomandat għat-trattament ta’ DVT u PE f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi qawwijin kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti, inibituri ta’ aggregazzjoni tal-plejtlits, SSRIs/SNRIs u NSAIDs

Minħabba riskju miżjud ta’ fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jiġu kkurati fl-istess ħin b’ xi antikoagulanti oħrajn ħlief taħt ċirkostanzi speċifiċi ta’ qlib ta’ terapija antikoagulanti, meta UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex jinżamm miftuħ kateter venuż ċentrali jew arterjali jew meta UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Wara għoti kkombinat ta’ enoxaparin (doża waħda ta’ 40 mg) ma’ apixaban (doża waħda ta’ 5 mg), ġie osservat effett addittiv fuq l-attività ta’anti-Factor Xa.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ma kinux evidenti meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ ASA 325 mg darba kuljum.

Apixaban meta mogħti fl-istess ħin ma’ clopidogrel (75 mg darba kuljum) jew bil-kombinazzjoni ta’ clopidogrel 75 mg u ASA 162 mg darba kuljum , jew ma’ prasugrel (60 mg segwit minn 10 mg darba kuljum) fl-istudji ta’ Fażi I, ma weriex żieda relevanti fil-ħin ta’ fsada tat-template, jew aktar inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, meta mqabbel ma’ amministrazzjoni tas-sustanzi antiplejtlits mingħajr apixaban. Żidiet fit-testijiet ta’ għaqid tad-demm (PT, INR, u aPTT) kienu konsistenti mal-effetti ta’ apixaban waħdu.

Naproxen (500 mg), inibitur ta’ P-gp, wassal għal żieda ta’ 1.5 u 1.6 drabi l-AUC u Cmax medji ta’ apixaban rispettivament. Żidiet korrespondenti fit-testijiet ta’ għaqid ġew osservati għal apixaban. Ebda tibdil ma ġie osservat fl-effett ta’ naproxen fuq aggregazzjoni indotta minn arachidonic acid u ebda prolungament klinikament relevanti ta’ ħin ta’ fsada ma ġie osservat wara għoti konkomittanti ta’ apixaban u naproxen.

Minkejja dawn is-sejbiet, jista’ jkun hemm individwi b’rispons farmakodinamiku iktar qawwi meta aġenti kontra l-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban. Apixaban għandu jintuża bi twissija meta jingħata flimkien ma’ SSRIs/SNRIs, NSAIDs, ASA u/jew inibituri ta’ P2Y12 għaliex dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu ir-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata għall-għoti flimkien ma’ inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (bħal antagonisti għar-riċetturi GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran jew sulfinpyrazone) jew sustanzi trombolitiċi. Peress li dawn is-sustanzi jżidu r-riskju ta’ fsada, l-għoti ta’ dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma’ apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Terapiji konkomittanti oħrajn

Ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika klinikament sinifikanti ma ġiet osservata meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ atenolol jew ma’ famotidine. L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban 10 mg ma’ atenolol 100 mg ma kellux effett klinikament relevanti fuq il-farmakokinetiċi ta’ apixaban. Wara l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali flimkien, l-AUC u l-Cmax medji ta’ apixaban kienu 15% u 18% inqas milli meta ngħataw waħidhom. L-għoti ta’ apixaban 10 mg ma’ famotidine 40 mg ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew l-Cmax ta’ apixaban.

Effett ta’ apixaban fuq prodotti mediċinali oħrajn

Studji ta’ apixaban *in vitro* ma urew ebda effett inibitorju fuq l-attività ta’ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 jew CYP3A4 (IC50 > 45 🔾M) u effett inibitorju dgħajjef fuq l-attività ta’ CYP2C19 (IC50 > 20 🔾M) f’konċentrazzjonijiet li huma ferm ikbar mill-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plasma osservati f’pazjenti. Apixaban ma induċiex lil CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 f’konċentrazzjoni sa 20 🔾M. Għaldaqstant, apixaban mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni metabolika ta’ prodotti mediċinali ko-amministrati li huma metabolizzati minn dawn l-enzimi. Apixaban mhuwiex inibitur sinifikanti ta’ P-gp.

Fi studji mwettqa f’suġġetti b’saħħithom, kif deskritt taħt, apixaban ma bidilx b’mod sinifikanti l-farmakokinetiċi ta’ digoxin, naproxen, jew atenolol.

*Digoxin*

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban (20 mg darba kuljum) u digoxin (0.25 mg darba kuljum), substrat ta’ P-gp, ma affettwax l-AUC jew is-Cmax ta’ digoxin. Għaldaqstant, apixaban ma jimpedixxix it-trasport tas-substrat medjat ta’ P-gp.

*Naproxen*

L-għoti fl-istess ħin ta’ dożi singoli ta’ apixaban (10 mg) u naproxen (500 mg), NSAID użat b’mod komuni, ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew Cmax ta’ naproxen.

*Atenolol*

L-għoti fl-istess ħin ta’ doża singola ta’ apixaban (10 mg) u atenolol (100 mg), beta-imblokkatur komuni, ma bidilx il-farmakokinetiċi ta’ atenolol.

Faħam attivat

Amministrazzjoni ta’ faħam attivat inaqqas l-esponiment ta’ apixaban (ara sezzjoni 4.9).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqux studji ta’ interazzjoni f’pazjenti pedjatriċi.

Id-*data* ta’ interazzjoni msemmija hawn fuq inkisbet fl-adulti u t-twissijiet f’sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Ma hemm ebda tagħrif mill-użu ta’ apixaban f’nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti diretti jew indiretti ta’ ħsara fir-rigward tat-tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bћala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax apixaban waqt it-tqala.

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk apixaban jew il-metaboliti tiegħu joħorġux fil-ħalib tal-bniedem. Tagħrif disponibbli fl-annimali wera li apixaban ikun preżenti fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tfal li jkunu qed jitreddgħu.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigħ jew għandhiex titwaqqaf/issir astenenza minn trattament b’apixaban wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament gћall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali ddożati b’apixaban ma urew ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Eliquis m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-adulti, is-sigurtà ta’ apixaban ġiet investigata f’7 studji kliniċi ta’ Fażi III li kienu jinkludu iktar minn 21 000 pazjent: iktar minn 5 000 pazjent fi studji dwar VTEp, iktar minn 11 000 pazjent fi studji dwar NVAF u iktar minn 4 000 pazjent fi studji dwar it-trattament ta’ VTE (VTEt), għal medja ta’ esponiment totali ta’ 20 jum, 1.7 snin u 221 jum rispettivament (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi komuni kienu emorraġija, kontużjoni, epistassi, u ematoma (ara Tabella 3 għall-profil u l-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi skont l-indikazzjoni).

Fl-istudji dwar VTEp, b’kollox, 11% tal-pazjenti ikkurati b’apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum kellhom reazzjonijiet avversi. L-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 10% fl-istudji dwar apixaban kontra enoxaparin.

Fl-istudji dwar NVAF, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 24.3% fl-istudji dwar apixaban kontra warfarin u ta’ 9.6% fl-istudju dwar apixaban kontra l-aspirina. Fl-istudju dwar apixaban kontra warfarin, l-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri ISTH (li jinkludi in-naħa ta’ fuq tal-GI, il-parti t’isfel tal-GI, u ħruġ ta’ demm mir-rektum) b’apixaban kienet ta’ 0.76%/sena. L-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm intraokulari maġġuri ISTH b’apixaban kienet ta’ 0.18%/sena.

Fl-istudji dwar VTEt, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 15.6% fl-istudju dwar apixaban kontra enoxaparin/warfarin u ta’ 13.3% fl-istudju dwar apixaban kontra plaċebo.

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 turi r-reazzjonijiet avversi elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma setgħetx tittieħed stima mid-dejta disponnibli) fl-adulti għal VTEp, NVAF, u VTEt u f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa < 18‑il sena għal VTEt u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati f’Tabella 3 għal pazjenti pedjatriċi ttieħdu mill-istudju CV185325, fejn dawn irċevew apixaban għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi f’tabella**

| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux obbligatorja tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp)** | **Prevenzjoni ta’**  **puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’NVAF, b’fattur ta’ riskju wieħed jew aktar (NVAF)** | **Trattament ta’ DVT u PE, u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt) f’pazjenti adulti** | **Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika* | | |  |  |
| Anemija | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Tromboċitopenja | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fis-sistema immuni* | | |  |  |
| Sensittività eċċessiva, edima allerġika u Anafilassi | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni‡ |
| Ħakk | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni\* | Komuni |
| Anġjoedema | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema nervuża* | | |  |  |
| Emorraġija fil-moħħ† | Mhux magħruf | Mhux komuni | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi fl-għajnejn* | | |  |  |
| Emorraġija fl-għajnejn (inkluż emorraġija konġuntivali) | Rari | Komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi vaskulari* | | | |  |
| Emorraġija, ematoma | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Pressjoni baxxa (inkluż pressjoni proċedurali baxxa) | Mhux komuni | Komuni- | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija ġol-addome | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* | | | |  |
| Epistassi | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Emoptisi | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fit-tratt respiratorju | Mhux magħruf | Rari | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi gastro-intestinali* | | | |  |
| Dardir | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija gastro-intestinali | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-murliti | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-ħalq | Mhux magħruf | Mhux komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Ematokeżija | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija mir-rektum, fsada fil-ħanek | Rari | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija retroperitonali | Mhux magħruf | Rari | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-fwied u fil-marrara* | | | |  |
| Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demm, żieda fil-livell ta’ bilirubin fid-demm | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Żieda fil-gamma-glutamyltransferase | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Żieda fl-alanine aminotransferase | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda* | | | |  |
| Raxx tal-ġilda | Mhux magħruf | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| Alopeċja | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Eritema multiforme | Mhux magħruf | Rari ħafna | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| Vaskulite fil-ġilda | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi* | | | |  |
| Emorraġija fil-muskoli | Rari | Rari | Mhux komun | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja* | | | |  |
| Ematurja | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Nefropatija relatata mal-antikoagulanti | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider* | | | |  |
| Emorraġija mhux normali fil-vaġina, emorraġija uroġenitali | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni ħafna§ |
| *Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet fis-sit tal-amministrazzjoni* | | | |  |
| Fsada fis-sit tal-applikazzjoni | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Investigazzjonijiet* | | | |  |
| Demm pożittiv okkult | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura* | | | |  |
| Kontużjoni | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija ta’ wara l-proċedura (inkluż ematoma ta’ wara l-proċedura, emorraġija tal-ferita, ematoma fis-sit tat-titqib tal-vina/arterja u emorraġija fis-sit tal-katiter), tnixxija minn ferita, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni (inkluż ematoma fis-sit tal-inċiżjoni), emorraġija operattiva | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija trawmatika | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |

\* Ma kienx hemm okkorrenzi ta’ ħakk ġeneralizzat f’CV185057 (prevenzjoni fit-tul ta’ VTE).

† It-terminu “Emorraġija fil-moħħ” jiġbor fih l-emorraġiji intrakranjali u intraspinali kollha (jiġifieri, puplesija emorraġika jew emorraġiji putameni, ċerebellari, intraventrikulari, jew subdurali).

‡ Tinkludi reazzjoni anafilattika, sensittività eċċessiva għall-mediċina, u sensittività eċċessiva.

§ Tinkludi ħruġ ta’ demm mestrwali qawwi, ħruġ ta’ demm bejn iċ-ċikli mestrwali, u emorraġija fil-vaġina.

L-użu ta’ apixaban jista’ jkun assoċjat ma’ riskju miżjud ta’ fsada moħbija jew li tidher minn kwalunkwe tessut jew organu, li tista’ tirriżulta f’anemija wara emorraġija. Is-sinjali, sintomi u severità jvarjaw skont il-post u l-grad jew firxa tal-fsada (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta’ apixaban ġiet investigata fi studji kliniċi, wieħed ta’ Fażi I u 3 ta’ Fażi II/III, li kienu jinkludu 970 pazjent. Minn dawn, 568 pazjent irċevew doża waħda jew aktar ta’ apixaban għal medja ta’ esponiment totali ta’ 1, 24, 331 u 80 jum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti rċevew dożi aġġustati skont il-piż ta’ formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban.

B’mod globali, il-profil tas-sigurtà ta’ apixaban f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa < 18‑il sena kien simili għal dak fl-adulti u kien ġeneralment konsistenti fil-gruppi ta’ età pedjatrika differenti.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni f’pazjenti pedjatriċi kienu epistassi, u emorraġija mhux normali fil-vaġina (ara Tabella 3 għall-profil tar-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi skont l-indikazzjoni).

F’pazjenti pedjatriċi, epistassi (komuni ħafna), emorraġija mhux normali fil-vaġina (komuni ħafna), sensittività eċċessiva u anafilassi (komuni), ħakk (komuni), pressjoni baxxa (komuni), ematokeżija (komuni), żieda fl-aspartate aminotransferase (komuni), alopeċja (komuni), u emorraġija ta’ wara l-proċedura (komuni) ġew irrappurtati b’mod aktar frekwenti meta mqabbla ma’ adulti ttrattati b’apixaban, iżda kienu fl-istess kategorija tal-frekwenza bħall-pazjenti pedjatriċi fil-fergħa tal-istandard tal-kura (SOC); l-unika eċċezzjoni kienet emorraġija mhux normali fil-vaġina, li ġiet irrappurtata bħala komuni fil-fergħa tal-SOC. Fil-każijiet kollha minbarra każ wieħed, ġew irrappurtati żidiet fit-transaminase tal-fwied f’pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu kimoterapija fl-istess ħin għal tumur malinn sottostanti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar it-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

* 1. **Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ apixaban tista’ tirriżulta f’riskju akbar ta’ fsada. Fil-każ ta’ kumplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament għandhu titwaqqaf u s-sors tal-fsada għandu jiġi investigat. Għandu jiġi kkunsidrat il-bidu ta’ trattament adegwat, eż. emostasi kirurġika, trasfużjoni ta’ plasma ffriżata friska jew l-għoti ta’ aġent għat-treġġigħ lura ta’ inibituri ta’ fattur Xa (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi kkontrollati, apixaban mogħti mill-ħalq f’individwi adulti b’saħħithom f’dożi sa 50 mg kuljum għal 3 sa 7 ijiem (25 mg darbtejn kuljum (bid) għal 7 ijiem jew 50 mg darba kuljum (od) għal 3 ijiem) ma kellu ebda reazzjoni avversa klinikament relevanti.

F’individwi adulti b’saħħithom, amministrazzjoni ta’ faħam attivat 2 u 6 sigħat wara l-inġestjoni ta’ doża ta’ 20 mg ta’ apixaban naqqas il-medja tal-AUC ta’ apixaban b’50% u 27% rispettivament, u ma kellu l-ebda impatt fuq is-Cmax. Il-*half-life* medja ta’ apixaban naqset minn 13.4 sigħat meta apixaban kien amministrat waħdu, għal 5.3 sigħat u 4.9 sigħat, rispettivamen+t, meta faħam attivat kien amministrat 2 u 6 sigħat wara apixaban. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat jista’ jkun utli fl-immaniġġjar ta’ doża eċċessiva ta’ apixaban jew inġestjoni aċċidentali.

L-emodijaliżi naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’individwi b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end‑stage renal disease*), meta ngħatat doża waħda ta’ apixaban 5 mg mill-ħalq. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

Għal sitwazzjonijiet li fihom ikun meħtieġ it-treġġigħ lura ta’ antikoagulazzjoni minħabba theddida għall-ħajja jew fsada mhux ikkontrollata, huwa disponibbli aġent għat-treġġigħ lura ta’ inibituri ta’ fattur Xa (andexanet alfa) għall-adulti (ara sezzjoni 4.4). Tista’ wkoll tiġi kkunsidrata amministrazzjoni ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) fattur VIIa rikombinanti. It-treġġigħ lura tal-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban, kif indikat mill-bidliet fl-eżami tal-ġenerazzjoni tat-trombina, kien evidenti fi tmiem l-infużjoni u laħaq il-valuri tal-linja bażi fi żmien 4 sigħat wara l-bidu tal-infużjoni ta’ PCC b’4 fatturi ta’ 30 minuta f’individwi b’saħħithom. Madankollu, ma hemm ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex titreġġa’ lura l-fsada f’individwi li ngħataw apixaban. Bħalissa ma hemm ebda esperjenza bl-użu ta’ fattur VIIa rikombinanti f’individwi li jirċievu apixaban. Dożaġġ mill-ġdid ta’ fattur VIIa rikombinanti jista’ jitqies u jiġi titrat jiddependi fuq it-titjib tal-fsada.

Fil-popolazzjoni pedjatrika, mhuwiex stabbilit aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban (irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, jew l-għoti ta’ PCCs jew fattur VIIa rikombinanti.

Skont id-disponibilita lokali, konsultazzjoni ma’ espert fuq il-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri.

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antitrombotiċi, inibituri tal-fattur dirett Xa, Kodiċi ATC: B01AF02

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Apixaban huwa inibitur tas-sit attiv selettiv ħafna u dirett, riversibbli, orali qawwi ta’ fattur Xa. Ma jeħtieġx antithrombin III għal attività antitrombotika. Apixaban jinibixi fattur Xa ħieles u marbut bl-għaqid, u l-attività ta’ prothrombinase. Apixaban ma għandu ebda effett dirett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda jinibixxi indirettament l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta minn trombina. Billi jinibixxi l-fattur Xa, apixaban jimpedixxi l-ġenerazzjoni ta’ trombina u l-iżvilupp ta’ thrombus. Studji prekliniċi ta’ apixaban f’mudelli ta’ annimali urew l-effikaċja antitrombotika fil-prevenzjoni ta’ trombożi arterjali u venuża f’dożi li ppreservaw l-emostażi.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban jirriflettu l-mekkaniżmu ta’ azzjoni (inibizzjoni FXa). B’konsegwenza tal-inibizzjoni ta’ FXa, apixaban itawwal it-testijiet tal-għaqid bħall-ħin protrombin (PT), INR u ħin tromboplastin parzjali attivat (activated partial thromboplastin time - aPTT). Fl-adulti, tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà. Mhumiex rakkomandati biex jivvalutaw l-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban. Fl-eżami tal-ġenerazzjoni tat-trombina, apixaban naqqas il-potenzjal tat-trombina endoġena, kejl tal-ġenerazzjoni tat-trombina fil-plażma tal-bniedem.

Apixaban juri wkoll attività kontra l-Fattur Xa kif inhu evidenti fl-attività tal-enzim tal-Fattur Xa f’kits kontra l-Fattur Xa kummerċjali multipli, madankollu, ir-riżultati huma differenti bejn kit u ieħor. Dejta minn studji kliniċi tal-adulti hija disponibbli biss għall-eżami kromoġeniku ta’ Rotachrom® Heparin. Attività kontra l-Fattur Xa tesebixxi relazzjoni lineari diretta mill-qrib ma’ konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban, li tilħaq valuri massimi fil-valur ta’ konċentrazzjonijiet massimi tal-plasma ta’ apixaban. Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u l-attività kontra l-Fattur Xa hija madwar lineari fuq medda wiesgħa tad-doża ta’ apixaban. Ir-riżultati mill-istudji pedjatriċi ta’ apixaban jindikaw li r-relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA hija konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti. Dan joffri appoġġ għall-mekkaniżmu ta’ azzjoni dokumentat ta’ apixaban bħala inibitur selettiv ta’ FXa.

It-Tabella 4 hawn taħt turi l-esponiment fi stat fiss u l-attività tal-anti-Fattur Xa mbassra għal kull indikazzjoni tal-adulti. F’pazjenti li qed jieħdu apixaban għall-prevenzjoni ta’ VTE wara kirurġija ta’ sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, ir-riżultati juru varjazzjoni ta’ inqas minn 1.6 darbiet fil-livelli massimi sa minimi. F’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari li qed jieħdu apixaban għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku, ir-riżultati juru varjazzjoni inqas minn 1.7 darbiet fil-livelli ta peak-to trough. F'pazjenti li jieħdu apixaban għat-trattament ta’ DVT u PE jew u prevenzjoni ta' DVT rikorrenti u PE, ir-riżultati juru varjazzjoni inqas minn 2.2 darbiet fil-livelli peak-to-trough.

**Tabella 4: Esponiment fi stat fiss għal apixaban u attività tal-anti-Fattur Xa mbassra**

|  | Apix.  Cmax (ng/mL) | Apix.  Cmin (ng/mL) | Apix. anti-Fattur Xa attività massima (IU/mL) | Apix. anti-Fattur Xa attività minima (IU/mL) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Medjan [il-5 u l-95 perċentil] | | | |
| *Prevenzjoni ta’ VTE: kirurġija elettiva ta’ sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa* | | | | |
| 2.5 mg darbtejn kuljum | 77 [41, 146] | 51 [23, 109] | 1.3 [0.67, 2.4] | 0.84 [0.37, 1.8] |
| *Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku: NVAF* | | | | |
| 2.5 mg darbtejn kuljum\* | 123 [69, 221] | 79 [34, 162] | 1.8 [1.0, 3.3] | 1.2 [0.51, 2.4] |
| 5 mg darbtejn kuljum | 171 [91, 321] | 103 [41, 230] | 2.6 [1.4, 4.8] | 1.5 [0.61, 3.4] |
| *Trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT rikkorenti u PE (VTEt)* | | | | |
| 2.5 mg darbtejn kuljum | 67 [30, 153] | 32 [11, 90] | 1.0 [0.46, 2.5] | 0.49 [0.17, 1.4] |
| 5 mg darbtejn kuljum | 132 [59, 302] | 63 [22, 177] | 2.1 [0.91, 5.2] | 1.0 [0.33, 2.9] |
| 10 mg darbtejn kuljum | 251 [111, 572] | 120 [41, 335] | 4.2 [1.8, 10.8] | 1.9 [0.64, 5.8] |

\* Popolazzjoni aġġustata skont id-doża fuq bażi ta’ żewġ kriterji ta’ tnaqqis fid-doża minn tlieta fl-istudju ARISTOTLE.

Għalkemm trattament b’apixaban ma teħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, l-eżami anti-Fattur Xa kwantitattiv ikkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudji pedjatriċi dwar apixaban għamlu użu mill-assaġġ ta’ apixaban kontra l-Xa Likwidu STA®. Ir-riżultati minn dawn l-istudji jindikaw li r-relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u l-attività kontra l-Fattur Xa (AXA) hija konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti. Dan joffri appoġġ għall-mekkaniżmu ta’ azzjoni dokumentat ta’ apixaban bħala inibitur selettiv ta’ FXa.

Fil-livelli tal-piż minn 9 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185155, il-medja ġeometrika (%CV) tal-AXA minima u l-AXA massima varjaw bejn 27.1 (22.2) ng/mL u 71.9 (17.3) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) ta’ Cminss u Cmaxss ta’ 30.3 (22) ng/mL u 80.8 (16.8) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185362, il-medja ġeometrika (%CV) tal-AXA minima u l-AXA massima varjaw bejn 67.1 (30.2) ng/mL u 213 (41.7) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) ta’ Cminss u Cmaxss ta’ 71.3 (61.3) ng/mL u 230 (39.5) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185325, il-medja ġeometrika (%CV) tal-AXA minima u l-AXA massima varjaw bejn 47.1 (57.2) ng/mL u 146 (40.2) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) ta’ Cminss u Cmaxss ta’ 50 (54.5) ng/mL u 144 (36.9) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

L-esponiment fi stat fiss u l-attività kontra Fattur Xa mbassra għall-istudji pedjatriċi jissuġġerixxu li l-bidliet mill-ogħla punt sa dak l-aktar baxx fi stat fiss fil-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban u l-livelli AXA kienu ta’ madwar 3 darbiet (min, mass: 2.65‑3.22) fil-popolazzjoni globali.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Prevenzjoni ta’ VTE (VTEp): kirurġija ta’ sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn jew tal-irkoppa*

Il-programm kliniku apixaban tfassal sabiex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta’ apixaban għall-prevenzjoni ta’ VTE f’firxa wiesgħa ta’ pazjenti adulti li jkunu qegħdin jagħmlu sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn jew tal-irkoppa. Total ta’ 8464 pazjent ġew randomizzati f’żewġ studji pivotali, double-blind, multi-nazzjonali, li qabblu apixaban 2.5 mg mogħti mill-ħalq darbtejn klujum (4236 pazjent) jew enoxaparin 40 mg darba kuljum (4228 pazjent). Inklużi f’dan it-total kien hemm 1262 pazjent (618 fil-grupp ta’ apixaban) ta’ età ta’ 75 jew iktar, 1004 pazjenti (499 fil-grupp ta’ apixaban) b’piż baxx tal-ġisem (≤ 60 kg), 1495 pazjent (743 fil-grupp ta’ apixaban) b’BMI ≥ 33 kg/m2,u 415-il pazjent (203 fil-grupp ta’ apixaban) b’indeboliment renali moderat.

L-istudju ADVANCE-3 inkluda 5407 pazjenti li kienu qegħdin jagħmlu sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn, u l-istudju ADVANCE-2 inkluda 3057 pazjent li kienu qegħdin jagħmlu sostituzzjoni elettiva tal-irkoppa. Suġġetti li rċevew jew apixaban 2.5 mg mogħti oralment darbtejn kuljum (po bid) jew enoxaparin 40 mg mogħti taħt il-ġilda darba kuljum (sc od). L-ewwel doża ta’ apixaban ingħatat 12 sa 24 siegħa wara l-kirurġija, filwaqt li enoxaparin inbeda 9 sa 15-il siegħa qabel il-kirurġija. Kemm apixaban kif ukoll enoxaparin ingħataw għal 32-38 jum fl-istudju ADVANCE-3 u għal 10-14-il jum fl-istudju ADVANCE‑2.

Fuq il-bażi tal-istorja medika tal-pazjent fil-popolazzjoni studjata ta’ ADVANCE-3 u ADVANCE-2 (8464 pazjent), 46% kellhom pressjoni għolja, 10% kellhom iperlipidemija, 9% kellhom id-dijabete, u 8% kellhom mard fl-arterja koronarja.

Apixaban wera tnaqqis li huwa statistikament superjuri fil-punt ta’ tmiem primarju, kompost tal-VTE kollha/mewta b’kull kawża, u fil-punt ta’ tmiem tal-VTE Maġġuri, kompost ta’ DVT prossimali, PE mhux fatali u mewta relatata mal-VTE, meta mqabbel ma’ enoxaparin kemm f’kirurġija ta’ sostituzzjoni selettiva tal-ġenbejn kif ukoll f’dik tal-irkoppa (ara Tabella 5).

**Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja minn studji pivotali ta’ fażi III**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studju** | **ADVANCE-3 (ġenbejn)** | | | | **ADVANCE-2 (irkoppa)** | | |
| Trattament taħt studju  Doża  Tul tat-trattament | Apixaban  2.5 mg po darbtejn kuljum  35 ± 3 d | | Enoxaparin  40 mg sc darba kuljum  35 ± 3 d | valur p | Apixaban  2.5 mg po darbtejn kuljum  12 ± 2 d | Enoxaparin  40 mg sc darba kuljum  12 ± 2 d | valur p |
| VTE totali/mewta b’kull kawża | | | | | | | |
| Numru ta’ avvenimenti/suġġetti  Rata tal-avveniment | 27/1,949  1.39% | | 74/1,917  3.86% | < 0.0001 | 147/976  15.06% | 243/997  24.37% | <0.0001 |
| Riskju relattiv  95% CI | 0.36  (0.22, 0.54) | |  | 0.62  (0.51, 0.74) |  |
| VTE maġġuri | | | | | | | |
| Numru ta’ avvenimenti/suġġetti  Rata tal-avveniment | 10/2,199  0.45% | 25/2,195  1.14% | | 0.0107 | 13/1,195  1.09% | 26/1,199  2.17% | 0.0373 |
| Riskju relattiv  95% CI | 0.40  (0.15, 0.80) |  | | 0.50  (0.26, 0.97) |  |

Il-punti ta’ tmiem ta’ sigurtà ta’ fsada maġġuri, il-kompost ta’ fsada maġġuri jew ta’ CRNM, u l-fsadiet kollha urew rati simili għall-pazjenti kkurati b’apixaban 2.5 mg meta mqabbel ma’ enoxaparin 40 mg (ara Tabella 6). Il-kriterji kollha ta’ fsada nkluż fsada fis-sit tal-kirurġija.

**Tabella 6: Riżultati ta’ fsada minn riżultati minn studji pivotali ta’ fażi III\***

|  | **ADVANCE-3** | | **ADVANCE-2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Apixaban  2.5 mg po darbtejn kuljum  35 ± 3 d | Enoxaparin  40 mg sc darba kuljum  35 ± 3 d | Apixaban  2.5 mg po darbtejn kuljum  12 ± 2 d | Enoxaparin  40 mg sc darba kuljum  12 ± 2 d |
| Dawk kollha kkurati | n = 2,673 | n = 2,659 | n = 1,501 | n = 1,508 |
| ***Perjodu ta’ trattament*** 1 | | | | |
| Maġġuri | 22 (0.8%) | 18 (0.7%) | 9 (0.6%) | 14 (0.9%) |
| Fatali | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maġġuri + CRNM | 129 (4.8%) | 134 (5.0%) | 53 (3.5%) | 72 (4.8%) |
| Kollha | 313 (11.7%) | 334 (12.6%) | 104 (6.9%) | 126 (8.4%) |
| ***Perjodu ta’ trattament wara l-kirurġija*** 2 | | | | |
| Maġġuri | 9 (0.3%) | 11 (0.4%) | 4 (0.3%) | 9 (0.6%) |
| Fatali | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maġġuri + CRNM | 96 (3.6%) | 115 (4.3%) | 41 (2.7%) | 56 (3.7%) |
| Kollha | 261 (9.8%) | 293 (11.0%) | 89 (5.9%) | 103 (6.8%) |

\* Il-kriterji kollha tal-fsada nkludew fsada fis-sit tal-kirurġija

1 Jinkludi avvenimenti li seħħew wara l-ewwel doża ta’ enoxaparin (qabel il-kirurġija)

2 Jinkludi avvenimenti li seħħew wara l-ewwel doża ta’ apixaban (wara l-kirurġija)

L-inċidenzi ġenerali ta’ reazzjonijiet avversi ta’ fsada, anemija u anormalitajiet ta’ transaminases (eż., livelli ta’ ALT) kienu numerikament iktar baxxi f’pazjenti fuq apixaban meta mqabbla ma’ enoxaparin fl-istudji ta’ fażi II u fażi III fil-kirurġija ta’ sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn u tal-irkoppa.

Fil-perjodu intenzjonat tat-trattament waqt l-istudju tal-kirurġija ta’ sostituzzjoni tal-irkoppa, 4 każijiet ta’ PE kienu dijanjostikati fil-pazjenti kkurati b’apibixan meta mqabbla ma l-ebda każ fil-pazjenti kkurati b’enoxaparin. L-ebda spjegazzjoni ma tista’ tingħata għal dan in-numru aktar għoli ta’ PE.

*Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux*

*valvulari (NVAF)*

Total ta’ 23799 pazjent adult kienu magħżula b’ordni addoċċ fi program kliniku (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) inkluż 11,927 magħżula b’ordni addoċċ għal apixaban. Il-programm huwa ddisinjat biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta’ apixaban għal prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari (NVAF) u li għandhom wieħed jew aktar fatturi ta’ riskju addizzjonali, bħal:

* puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu ġraw qabel
* età ≥ 75 sena
* pressjoni għolja
* dijabete mellitus
* insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi ≥ II)

*L-istudju ARISTOTLE*

Fl-istudju ARISTOTLE, total ta’ 18,201 pazjent adult kienu magħżula b’ordni addoċċ għal trattament *double-blind* b’apixaban 5 mg darbtejn kuljum (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f’pazjenti magħżula [4.7%], ara sezzjoni 4.2) jew warfarin (medda ta’ INR fil-mira 2.0-3.0). Il-pazjenti kienu esposti għas-sustanza attiva tal-istudju għal medja ta’ 20 xahar. L-età medja kienet 69.1 sena, r-riżultat medju ta’ CHADS2 kien 2.1 u 18.9% tal-pazjenti kellhom qabel puplesija jew TIA.

Fl-istudju, apixaban kiseb superjorità statistikament sinifikanti fil-punt tat-tmiem primarju tal-prevenzjoni ta’ puplesija (emorraġika jew iskemika) u emboliżmu sistemiku (ara Tabella 7) meta mqabbel ma’ warfarin.

**Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

|  | Apixaban  N=9,120  n (%/yr) | Warfarin  N=9,081  n (%/yr) | Proporzjon ta’ riskju (95% CI) | valur p |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Puplesija jew emboliżmu sistemiku | 212 (1.27) | 265 (1.60) | 0.79 (0.66, 0.95) | 0.0114 |
| Puplesija |  |  |  |  |
| Iskemika jew mhux speċifika | 162 (0.97) | 175 (1.05) | 0.92 (0.74, 1.13) |  |
| Emorraġika | 40 (0.24) | 78 (0.47) | 0.51 (0.35, 0.75) |  |
| Emboliżmu sistemiku | 15 (0.09) | 17 (0.10) | 0.87 (0.44, 1.75) |  |

Għal pazjenti magħżula b’ordni addoċċ li ngħataw warfarin, il-persentaġġ medjan tal-ħin fil-medda terapewtika (TTR) (INR 2-3) kien 66%.

Apixaban wera tnaqqis ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku meta mqabbel ma’ warfarin fil-livelli differenti tat-TTR ċentrali; fl-ogħla kwartili tat-TTR skont iċ-ċentru, il-proporzjon ta’ riskju għal apixaban vs warfarin kien 0.73 (95% CI, 0.38, 1.40).

Punti tat-tmiem ewlenin sekondarji ta’ fsada maġġuri u mewt minn kull kawża kienu ttestjati fi strateġija ta’ ttestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel biex jikkontrolla l-iżball totali tat-tip 1 fil-prova. Superjorità statistikament sinifikanti kienet ukoll milħuqa fil-punti tat-tmiem ewlenin sekondarji kemm tal-fsada maġġuri u kif ukoll tal-mewt minn kull kawża (ara Tabella 8). B’titjib fil-monitoraġġ tal-INR, kien hemm tnaqqis fil-benefiċċji osservati ta’ apixaban meta mqabbla ma’ warfarin fir-rigward ta’ mewt minn kull kawża.

**Tabella 8: Punti tat-tmiem sekondarji f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 9,088**  **n (%/sena)** | **Warfarin**  **N = 9,052**  **n (%/sena)** | **Proporzjon ta’ riskju (95% CI)** | **valur p** |
| Riżultati ta’ fsada | | | | |
| Maġġuri\* | 327 (2.13) | 462 (3.09) | 0.69 (0.60, 0.80) | < 0.0001 |
| Fatali | 10 (0.06) | 37 (0.24) |  |  |
| Ġol-kranju | 52 (0.33) | 122 (0.80) |  |  |
| Maġġuri + CRNM† | 613 (4.07) | 877 (6.01) | 0.68 (0.61, 0.75) | < 0.0001 |
| Kollha | 2356 (18.1) | 3060 (25.8) | 0.71 (0.68, 0.75) | < 0.0001 |
| Punti tat-tmiem oħra | | | | |
| Mewt minn kull kawża | 603 (3.52) | 669 (3.94) | 0.89 (0.80, 1.00) | 0.0465 |
| Infart mijokardiku | 90 (0.53) | 102 (0.61) | 0.88 (0.66, 1.17) |  |

\* Fsada maġġuri definita skont il-kriterji tas-Soċjetà Internazzjonali tat-Trombożi u Emostasti (ISTH).

† Klinikament Rilevanti Mhux Maġġuri

Ir-rata totali tat-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi kienet 1.8% għal apixaban u 2.6% għal warfarin fl-istudju ARISTOTLE.

Ir-riżultati tal-effikaċja għal sottogruppi speċifikati minn qabel, inkluż ir-riżultat CHADS2, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliewi, puplesija jew TIA li ġraw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal-effikaċja primarja tal popolazzjoni totali studjata fil-prova.

L-inċidenza ta’ fsada maġġuri tal-ISTH gastrointestinali (inkluż il-parti ta’ fuq tal-GI, il-parti t’isfel tal-GI, u fsada fir-rektum) kienet 0.76%/sena b’apixaban u 0.86%/sena b’warfarin.

Ir-riżultati ta’ fsada maġġuri għal sottogruppi speċifikati minn qabel, inkluż ir-riżultat CHADS2, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliewi, puplesija jew TIA li ġraw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal popolazzjoni totali studjata fil-prova.

*L-istudju AVERROES*

Fl-istudju AVERROES, total ta’ 5,598 pazjent adult ikkunsidrati mhux xierqa għal VKA mill-investigaturi kienu magħżula b’ordni addoċċ għat-trattament b’apixaban 5 mg darbtejn kuljum (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f’pazjenti magħżula [6.4%], ara sezzjoni 4.2) jew ASA. ASA ngħata darba kuljum b’doża ta’ 81 mg (64%), 162 (26.9%), 243 (2.1%), jew 324 mg (6.6%) bid-diskrezzjoni tal-investigatur. Pazjenti kienu esposti għas-sustanza attiva tal-istudju għal medja ta’ 14-il xahar. L-età medja kienet 69.9 sena, r-riżultat medju CHADS2 kien 2.0 u 13.6% tal-pazjenti kellhom puplesija jew TIA qabel.

Raġunijiet komuni għaliex il-pazjenti ma kienux xierqa għat-terapija VKA fl-istudju AVERROES jinkludu jekk ma setgħux/kien improbbabli li jinkisbu l-INRs fl-intervalli mitluba (42.6%), il-pazjent rrifjuta t-trattament b’VKA (37.4%), ir-riżultat CHADS2 =1 u t-tabib ma rrikomandax VKA (21.3%), il-pazjent ma setgħax jkun fdat li jimxi mal-istruzzjonijiet tal-prodott mediċinali VKA (15.0%), u diffikultà/diffikultà mistennija biex jkun ikkuntatjat il-pazjent f’każ ta’ bidla fid-doża urġenti (11.7%).

AVERROES kien imwaqqaf kmieni fuq bażi tar-rakkomandazzjoni tal-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta indipendenti minħabba evidenza ċara ta’ tnaqqis ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku bil-profil ta’ sigurtà aċċettabbli.

Ir-rata totali tat-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi kienet 1.5% għal apixaban u 1.3% għal ASA fl-istudju AVERROES.

Fl-istudju, apixaban kiseb superjorità statistikament sinifikanti fil-punt tat-tmiem primarju tal-prevenzjoni ta’ puplesija (emorraġika, iskemika jew mhux speċfika) u emboliżmu sistemiku (ara Tabella 9) meta mqabbel ma’ ASA.

**Tabella 9: Riżultati ewlenin tal-effikaċja f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

|  | Apixaban  N = 2,807  n (%/sena) | ASA  N = 2,791  n (%/sena) | Proporzjon ta’ riskju (95% CI) | valur p |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Puplesija jew emboliżmu sistemiku \* | 51 (1.62) | 113 (3.63) | 0.45 (0.32, 0.62) | < 0.0001 |
| Puplesija |  |  |  |  |
| Iskemika jew mhux speċifika | 43 (1.37) | 97 (3.11) | 0.44 (0.31, 0.63) |  |
| Emorraġika | 6 (0.19) | 9 (0.28) | 0.67 (0.24, 1.88) |  |
| Emboliżmu sistemiku | 2 (0.06) | 13 (0.41) | 0.15 (0.03, 0.68) |  |
| Puplesija, emboliżmu sistemiku, MI, jew mewt vaskulari**\***† | 132 (4.21) | 197 (6.35) | 0.66 (0.53, 0.83) | 0.003 |
| Infart mijokardiku | 24 (0.76) | 28 (0.89) | 0.86 (0.50, 1.48) |  |
| Mewt vaskulari | 84 (2.65) | 96 (3.03) | 0.87 (0.65, 1.17) |  |
| Mewt minn kull kawża† | 111 (3.51) | 140 (4.42) | 0.79 (0.62, 1.02) | 0.068 |

\* Eżaminat bi strateġija ta’ ttestjar b’sekwenza ddisinjata biex tikkontrolla l-iżball totali tat-tip 1 fil-prova

† Punt tat-tmiem sekondarju.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċdenza ta’ fsada maġġuri bejn apixaban u ASA (ara Tabella 10).

**Tabella 10: Avvenimenti ta’ fsada f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 2,798**  **n(%/sena)** | **ASA**  **N = 2,780**  **n (%/sena)** | **Proporzjon ta’ riskju (95% CI)** | **valur p** |
| Maġġuri\* | 45 (1.41) | 29 (0.92) | 1.54 (0.96, 2.45) | 0.0716 |
| Fatali, n | 5 (0.16) | 5 (0.16) |  |  |
| Ġol-kranju, n | 11 (0.34) | 11 (0.35) |  |  |
| Maġġuri + CRNM† | 140 (4.46) | 101 (3.24) | 1.38 (1.07, 1.78) | 0.0144 |
| Kollha | 325 (10.85) | 250 (8.32) | 1.30 (1.10, 1.53) | 0.0017 |

\* Fsada maġġuri definita skont il-kriterji tas-Soċjetà Internazzjonali tat-Trombożi u Emostasti (ISTH).

† Klinikament rilevanti mhux maġġuri

*Pazjenti b’NVAF flimkien ma’ ACS u/jew li se jsirilhom PCI*

AUGUSTUS, prova open-label, randomizzata, ikkontrollata, b’disinn fattorjali ta’ 2x2, irreġistrat 4,614- il pazjent adult b’NVAF li kellhom ACS (43%) u/jew li sarilhom PCI (56%). Il-pazjenti kollha rċevew terapija fl-isfond b’inibitur ta’ P2Y12 (clopidogrel: 90.3%) li ġiet preskritta skont l-istandard lokali ta’ kura.

Il-pazjenti kienu randomizzati sa 14-il ġurnata wara l-ACS u/jew l-PCI biex jieħdu jew apixaban 5 mg darbtejn kuljum (2.5 mg darbtejn kuljum jekk kienu ssodisfaw tnejn mill-kriterji għat-tnaqqis fid-doża jew aktar, 4.2% irċevew doża aktar baxxa) jew VKA, inkella ASA (81 mg darba kuljum) jew plaċebo. L-età medja kienet ta’ 69.9 snin, 94% tal-pazjenti randomizzati kellhom punteġġ ta’ CHA2DS2-VASc ta’ > 2, u 47% kellhom punteġġ ta’ HAS-BLED ta’ > 3. Għal pazjenti randomizzati għal VKA, il-proporzjon ta’ ħin fil-medda terapewtika (TTR, time in therapeutic range) (INR 2-3) kien 56%, bi 32% tal-ħin taħt TTR u 12% ogħla minn TTR.

L-għan ewlieni ta’ AUGUSTUS kien li jevalwa s-sigurtà, b’punt aħħari primarju ta’ fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM. Fil-paragun bejn apixaban kontra VKA, il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM fis-6 xahar seħħ f’241 (10.5%), u fi 332 (14.7%) pazjent fil-parti tal-prova ta’ apixaban u fil-parti tal-prova ta’ VKA rispettivament (HR=0.69, 95% CI: 0.58, 0.82; p<0.0001fuq żewġ naħat għal non-inferjorità u p<0.0001 għal superjorità). Għal VKA, analiżijiet addizzjonali permezz ta’ sottogruppi skont it-TTR urew li l-ogħla rata ta’ fsada ġiet assoċjata mal-iktar kwartili baxx tat-TTR. Ir-rata tal-fsada kienet simili bejn apixaban u l-ogħla kwartili tat-TTR.

Fil-paragun bejn ASA kontra plaċebo, il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM fis-6 xahar seħħ fi 367 (16.1%), u f’204 (9.0%) pazjent fil-parti tal-prova bl-ASA u fil-parti tal-prova bil-plaċebo rispettivament (HR=1.88, 95% CI: 1.58, 2.23; p<0.0001 fuq żewġ naħat).

F’pazjenti kkurati b’apixaban, speċifikament, il-fsada maġġuri jew tat-tip CRNM seħħet f’157 (13.7%), u f’84 (7.4%) pazjent fil-parti tal-prova bl-ASA u fil-parti tal-prova bil-plaċebo rispettivament. Fil-pazjenti kkurati b’VKA, il-fsada maġġuri jew tat-tip CRNM seħħet f’208 (18.5%) u f’122 (10.8%) pazjent fil-parti tal-prova bl-ASA u fil-parti tal-prova bil-plaċebo rispettivament.

Effetti oħra tat-trattament ġew evalwati bħala għan sekondarju tal-istudju, b’punti aħħarin komposti.

Fil-paragun ta’ apixaban kontra VKA, il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew dħul mill-ġdid fl-isptar seħħ f’541 (23.5%) u f’632 (27.4%) pazjent fil-parti tal-prova ta’ apixaban u dik ta’ VKA, rispettivament. Il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew avveniment iskemiku (puplesija, infart mijokardjali, trombożi tal-istent jew rivaskularizzazzjoni urġenti) seħħ f’170 (7.4%), u f’182 (7.9%) pazjent fil-parti tal-prova b’apixaban u f’dik ta’ VKA, rispettivament.

Fil-paragun bejn ASA kontra plaċebo, il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew dħul mill-ġdid fl-isptar seħħ f’604 (26.2%) u f’569 (24.7%) pazjent fil-parti tal-prova b’ASA u f’dik tal-plaċebo, rispettivament. Il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew avveniment iskemiku (puplesija, infart mijokardjali, trombożi tal-istent jew rivaskularizzazzjoni urġenti) seħħ f’163 (7.1%), u 189 (8.2%) pazjent fil-parti tal-prova b’ASA u f’dik tal-plaċebo, rispettivament.

*Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni*

EMANATE, studju open-label, multiċentriku, irreġistra 1500 pazjent adult li jew qatt ma ħadu antikoagulanti orali jew li ġe ittrattati minn qabel f’inqas minn 48 siegħa, u li ġew skedati għal kardjoverżjoni għal NVAF. Il-pazjenti ntgħażlu b’mod *randomizzati* fi proporzjon ta’ 1:1 għal apixaban jew għall-eparina u/jew VKA għall-prevenzjoni ta’ avvenimenti kardjovaskulari. Il-kardjoverżjoni elettrika u/jew farmakoloġika seħħet wara tal-inqas 5 dożi ta’ 5 mg darbtejn kuljum ta’ apixaban (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f’pazjenti magħżula (ara sezzjoni 4.2)) jew tal-inqas sagħtejn wara doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg (jew doża qawwija tal-bidu ta’ 5 mg f’pazjenti magħżula (ara sezzjoni 4.2)) jekk kienet meħtieġa kardjoverżjoni aktar bikrija. Fil-grupp ta’ apixaban, 342 pazjent irċvew doża qawwija tal-bidu (331 pazjent irċivew id-doża ta’ 10 mg u 11-il pazjent irċivew id-doża ta’ 5 mg).

Ma kien hemm l-ebda puplesija (0%) fil-grupp ta’ apixaban (n= 753) u 6 (0.80%) puplesiji fil-grupp tal-eparina u/jew VKA (n = 747; RR 0.00, 95% CI 0.00, 0.64). Mewt minn kull kawża seħħet f’2 pazjenti (0.27%) fil-grupp ta’ apixaban u f’pazjent 1 (0.13%) fil-grupp tal-eparina u/jew VKA. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ emboliżmu sistemiku.

Seħħew avvenimenti ta’ fsada maġġuri u fsada CRNM fi 3 (0.41%) u 11 (1.50%)-il pazjent, rispettivament, fil-grupp ta’ apixaban, meta mqabbel ma’ 6 (0.83%) u 13 (1.80%)-il pazjent fil-grupp tal-eparina u/jew VKA.

Dan l-istudju esploratorju wera effikaċja u sigurtà komparabbli bejn il-gruppi ta’ kura b’apixaban u eparina u/jew VKA fl-ambjent tal-kardjoverżjoni.

*Trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt)*

Il-programm kliniku tal-adulti (AMPLIFY: apixaban kontra enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban kontra plaċebo) kien maħsub biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta’ apixaban għat-trattament ta’ DVT u/jew PE (AMPLIFY), u terapija estiża għall-prevenzjoni ta’ DVT u/jew PE rikorrenti wara minn 6 sa 12-il xahar ta’ trattamentb’antikoagulanti għal DVT u/jew PE (AMPLIFY-EXT). Iż-żewġ studji kienu tat-tip fejn il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, grupp parallel, double-blind, provi multinazzjonali f’pazjenti b’DVT prossimali sintomatika jew PE sintomatika. Ir-riżultati kollha ewlenin tal-punti ta’ l-aħħar tas-sigurtà u l-effikaċja ġew aġġudikati minn kumitat indipendenti blinded.

*L-istudju AMPLIFY*

Fl-istudju AMPLIFY, total ta’ 5,395 pazjent adult intgħażlu b’mod każwali għat-trattament b’apixaban 10 mg darbtejn kuljum mill-ħalq għal 7 ijiem segwit minn apixaban 5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq għal 6 xhur, jew enoxaparin 1 mg/kg darbtejn kuljum taħt il-ġilda għal mill-inqas 5 ijiem (sa INR⯏ 2) u warfarin (medda ta’ mira INR ta’ 2.0-3.0) mill-ħalq għal 6 xhur.

L-età medja kienet ta’ 56.9 snin u 89.8% tal-pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali kellhom avvenimenti VTE mhux ipprovokati.

Għal pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali għal warfarin, il-perċentwali medja taż-żmien fil-medda terapewtika (INR 2.0-3.0) kien ta’ 60.9%. Apixaban wera tnaqqis fl-imwiet relatati ma’ VTE sintomatika rikorrenti jew VTE fuq il-livelli kollha differenti ta’ center TTR; fl-ogħla quartile ta’ TTR skont center, ir-riskju relattiv għal apixaban kontra enoxaparin/warfarin kien ta’ 0.79 (95% CI, 0.39, 1.61).

Fl-istudju, intwera li apixaban kien mhux inferjuri għal enoxaparin/warfarin fil-punt ta’ tmiem primarju kombinat ta’ VTE sintomatika rikorrenti aġġudikata (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt relatata ma’ VTE (ara Tabella 11).

**Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2,609  n (%) | Enoxaparin/Warfarin  N=2,635  n (%) | Riskju relattiv  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| VTE jew mewt relatata ma’ VTE | 59 (2.3) | 71 (2.7) | 0.84 (0.60, 1.18)\* |
| DVT | 20 (0.7) | 33 (1.2) |  |
| PE | 27 (1.0) | 23 (0.9) |  |
| Mewt relatata ma’ VTE | 12 (0.4) | 15 (0.6) |  |
| VTE jew mewt mill-kawżi kollha | 84 (3.2) | 104 (4.0) | 0.82 (0.61, 1.08) |
| VTE jew mewt relatata ma’ CV | 61 (2.3) | 77 (2.9) | 0.80 (0.57, 1.11) |
| VTE, mewt relatata ma’ VTE, jew ħruġ ta’ demm maġġuri | 73 (2.8) | 118 (4.5) | 0.62 (0.47, 0.83) |

\* Mhux inferjuri meta mqabbel ma’ enoxaparin/warfarin (valur p <0.0001)

L-effikaċja ta’ apixaban fit-trattament inizjali ta’ VTE kienet konsistenti bejn pazjenti li kienu kkurati għal PE [Riskju Relattiv 0.9; 95% CI (0.5, 1.6)] jew DVT [Riskju Relattiv 0.8; 95% CI (0.5, 1.3)]. L-effikaċja fost is-sottogruppi, li tinkludi l-età, is-sess tal-persuna, l-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI), il-funzjoni tal-kliewi, il-grad ta’ indiċi PE, il-post tal-embolu DVT, u l-użu fil-passat ta’ heparin parenterali, kienet ġeneralment konsistenti.

Il-punt ta’ l-aħħar tas-sigurtà primarja kien ħruġ ta’ demm maġġuri. Fl-istudju, apixaban kien statistikament superjuri għal enoxaparin/warfarin fil-punt ta’l-aħħar tas-sigurtà primarja [Riskju Relattiv 0.31, 95% intervall ta’ kunfidenza (0.17, 0.55), Valur p <0.0001] (ara Tabella 12).

**Tabella 12: Riżultati tal-ħruġ ta’ demm fl-istudju AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2,676  n (%) | Enoxaparin/  Warfarin  N=2,689  n (%) | Riskju relattiv  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| Maġġuri | 15 (0.6) | 49 (1.8) | 0.31 (0.17, 0.55) |
| Maġġuri + CRNM | 115 (4.3) | 261 (9.7) | 0.44 (0.36, 0.55) |
| Minuri | 313 (11.7) | 505 (18.8) | 0.62 (0.54, 0.70) |
| Kollha | 402 (15.0) | 676 (25.1) | 0.59 (0.53, 0.66) |

Il-ħruġ ta’ demm maġġuri aġġudikat u l-ħruġ ta’ demm CRNM fi kwalunkwe sit anatomiku kienu ġeneralment iktar baxxi fil-grupp ta’ apixaban meta mqabbla mal-grupp ta’ enoxaparin/warfarin. Ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħħ f’6 (0.2%) pazjenti kkurati b’apixaban u fi 17-il (0.6%) pazjent kkurati b’enoxaparin/warfarin.

*L-istudju AMPLIFY-EXT*

Fl-istudju AMPLIFY-EXT, total ta’ 2,482 pazjent adult intgħażlu b’mod każwali għat-trattament b’apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq, apixaban 5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq, jew plaċebo għal 12-il xahar wara li temmew trattament inizjali b’antikoagulanti li damet minn 6 sa 12-il xahar. Minn dawn, 836 pazjent (33.7%) ipparteċipaw fl-istudju AMPLIFY qabel ma rreġistraw fl-istudju AMPLIFY-EXT.

L-età medja kienet ta’ 56.7 snin u 91.7% tal-pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali kellhom avvenimenti VTE mhux ipprovokati.

Fl-istudju, iż-żewġ dożi ta’ apixaban kienu statistikament superjuri għal plaċebo fil-punt aħħari primarju ta’ VTE sintomatika, rikorrenti (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt mill-kawżi kollha (ara Tabella 13).

**Tabella 13: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY-EXT**

|  | Apixaban | Apixaban | Plaċebo | Riskju relattiv (95% CI) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2.5 mg  (N=840) | 5.0 mg  (N=813) | (N=829) | Apix 2.5 mg  kontra plaċebo | Apix 5.0 mg  kontra plaċebo |
|  | n (%) | | |  |  |
| VTE rikorrenti jew mewt mill-kawżi kollha | 19 (2.3) | 14 (1.7) | 77 (9.3) | 0.24  (0.15, 0.40)¥ | 0.19  (0.11, 0.33)¥ |
| DVT\* | 6 (0.7) | 7 (0.9) | 53 (6.4) |  |  |
| PE\* | 7 (0.8) | 4 (0.5) | 13 (1.6) |  |  |
| Mewt mill-kawżi kollha | 6 (0.7) | 3 (0.4) | 11 (1.3) |  |  |
| VTE rikorrenti jew mewt relatata ma’ VTE | 14 (1.7) | 14 (1.7) | 73 (8.8) | 0.19  (0.11, 0.33) | 0.20  (0.11, 0.34) |
| VTE rikorrenti jew mewt relatata ma’ CV | 14 (1.7) | 14 (1.7) | 76 (9.2) | 0.18  (0.10, 0.32) | 0.19  (0.11, 0.33) |
| DVT mhux fatali† | 6 (0.7) | 8 (1.0) | 53 (6.4) | 0.11  (0.05, 0.26) | 0.15  (0.07, 0.32) |
| PE mhux fatali† | 8 (1.0) | 4 (0.5) | 15 (1.8) | 0.51  (0.22, 1.21) | 0.27  (0.09, 0.80) |
| Mewt relatata ma’ VTE | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 7 (0.8) | 0.28  (0.06, 1.37) | 0.45  (0.12, 1.71) |

¥ valur p < 0.0001

\* Għal pazjenti b’iktar minn avveniment wieħed li jikkontribwixxi għall-punt aħħari kompost, l-ewwel avveniment biss ġie rrappurtat (eż. jekk individwu kellu kemm DVT u mbagħad PE, id-DVT biss ġiet irrappurtata)

† Persuni individwali seta’ jkollhom iktar minn avveniment wieħed u jkunu rrappreżentati fiż-żewġ klassifikazzjonijiet

L-effikaċja ta’ apixaban għal prevenzjoni ta’ rikorrenza ta’ VTE inżammet fis-sottogruppi kolha, li jinkludu l-età, is-sess tal-persuna, il-BMI, u l-funzjoni tal-kliewi.

Il-punt l-aħħar tas-sigurtà primarja kien ħruġ ta’ demm maġġuri matul il-perjodu tat-trattament. Fl-istudju, l-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri għaż-żewġ dożi ta’ apixaban ma kinitx statistikament differenti mill-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri + CRNM, minuri, u l-ħruġ ta’ demm kollu bejn il-gruppi ta’ trattament ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum u tal-plaċebo (ara Tabella 14).

**Tabella 14: Riżultati tal-ħruġ ta’ demm fl-istudju AMPLIFY-EXT**

|  | Apixaban | Apixaban | Plaċebo | Riskju relattiv (95% CI) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2.5 mg**  (N=840) | **5.0 mg**  (N=811) | (N=826) | **Apix 2.5 mg**  kontra plaċebo | **Apix 5.0 mg**  kontra plaċebo |
|  |  | n (%) |  |  |  |
| Maġġuri | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 4 (0.5) | 0.49  (0.09, 2.64) | 0.25  (0.03, 2.24) |
| Maġġuri + CRNM | 27 (3.2) | 35 (4.3) | 22 (2.7) | 1.20  (0.69, 2.10) | 1.62  (0.96, 2.73) |
| Minuri | 75 (8.9) | 98 (12.1) | 58 (7.0) | 1.26  (0.91, 1.75) | 1.70  (1.25, 2.31) |
| Kollha | 94 (11.2) | 121 (14.9) | 74 (9.0) | 1.24  (0.93, 1.65) | 1.65  (1.26, 2.16) |

Ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħħ f’pazjent 1 (0.1%) ikkurat b’apixaban bid-doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum, fl-ebda pazjent fid-doża ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum, u f’pazjent 1 (0.1%) ikkurat bi plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

*Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa <* *18‑il sena*

L-Istudju CV185325 kien studju b’ħafna ċentri, open‑label, ikkontrollat b’mod attiv, randomizzat ta’ apixaban għat-trattament ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi. Dan l-istudju deskrittiv dwar l-effikaċja u s-sigurtà kien jinkludi 217‑il pazjent pedjatriku; li kienu jeħtieġu trattament ta’ antikoagulazzjoni għal VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti; 137 pazjent fil-grupp ta’ età 1 (12 sa < 18‑il sena), 44 pazjent fil-grupp ta’ età 2 (sentejn sa < 12‑il sena), 32 pazjent fil-grupp ta’ età 3 (28 jum sa < sentejn) u 4 pazjenti fil-grupp ta’ età 4 (mit-twelid sa < 28 jum). L-indiċi tal-VTE ġie kkonfermat b’immaġni, u ġie aġġudikat b’mod indipendenti. Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti ġew ittrattati b’antikoagulazzjoni SOC sa 14-il jum (it-tul medju (SD) tat-trattament b’antikoagulazzjoni SOC qabel il-bidu tal-medikazzjoni tal-istudju kien ta’ 4.8 (2.5) jiem, u 92.3% tal-pazjenti bdew ≤ 7 ijiem). Il-pazjenti ġew randomizzati skont proporzjon ta’ 2:1 għal formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban (dożi aġġustati skont il-piż ekwivalenti għal doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwita minn 5 mg darbtejn kuljum fl-adulti) jew SOC. Għal pazjenti minn età ta’ sentejn sa < 18 ‑il sena, l-SOC kienet tinkludi eparini ta’ piż molekulari baxx (LMWH), eparini mhux frazzjonati (UFH) jew antagonisti tal-vitamina K (VKA). Għal pazjenti minn età ta’ 28 jum sa < sentejn, l-SOC se tkun limitata għall-eparini (UFH jew LMWH). Il-fażi ewlenija tat-trattament damet 42 sa 84 jum għal pazjenti ta’ < sentejn, u 84 jum f’pazjenti ta’ > sentejn. Pazjenti minn età ta’ 28 jum sa < 18-il sena li ġew randomizzati biex jirċievu apixaban kellhom l-għażla li jkomplu t-trattament b’apixaban għal 6 sa 12-il ġimgħa addizzjonali fil-fażi ta’ estensjoni.

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien il-kompost tal-VTE rikorrenti kollha bis-sintomi u mingħajr sintomi, aġġudikata u kkonfermata permezz ta’ immaġni, u mewt relatata ma’ VTE. L-ebda pazjent mill-gruppi ta’ trattament ma kellu mewt relatata ma’ VTE. Total ta’ 4 (2.8%) pazjenti fil-grupp ta’ apixaban u 2 (2.8%) pazjenti fil-grupp tal-SOC kellhom mill-inqas avveniment wieħed ta’ VTE rikorrenti bis-sintomi jew mingħajr sintomi aġġudikat.

It-tul ta’ żmien medjan ta’ esponiment f’143 pazjent ittrattati fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 84.0 jum.

L-esponiment qabeż l-84 jum f’67 (46.9%) pazjent. Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ kompost ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri u CRNM deher f’2 (1.4%) pazjenti li kienu qed jieħdu apixaban kontra pazjent wieħed (1.4%) li kien qed jieħu l-SOC, b’RR ta’ 0.99 (95% CI 0.1;10.8). Fil-każijiet kollha, dan kien jikkonċerna ħruġ ta’ demm CRNM. Ġie rrappurtat ħruġ ta’ demm minuri f’51 (35.7%) pazjent fil-grupp ta’ apixaban u 21 (29.6%) pazjent fil-grupp tal-SOC, b’RR ta’ 1.19 (95% CI 0.8; 1.8).

Ħruġ ta’ demm maġġuri kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew aktar mill-kriterji li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm fatali; (ii) ħruġ ta’ demm klinikament ċar assoċjat ma’ tnaqqis fl-Hgb ta’ mill-inqas 20 g/L (2 g/dL) f’perjodu ta’ 24 siegħa; (iii) ħruġ ta’ demm li kien retroperitoneali, pulmonari, intrakranjali,jew inkella li jinvolvi s-sistema nervuża ċentrali; u (iv) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent kirurġiku f’sala tal-operazzjonijiet (inkluż radjoloġija ta’ intervent).

Ħruġ ta’ demm CRNM kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew it-tnejn li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm ċar li għalih jingħata prodott tad-demm, u li ma huwiex direttament attribwibbli għall-kundizzjoni medika sottostanti tal-individwu u (ii) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent mediku jew kirurġiku biex tiġi rrestawrata l-emostasi, għajr f’sala tal-operazzjonijiet.

Ħruġ ta’ demm minuri kien definit bħala kwalunkwe evidenza ċara jew makroskopika ta’ ħruġ ta’ demm li ma tissodisfax il-kriterji ta’ hawn fuq jew għal ħruġ ta’ demm maġġuri jew għal ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti. Ħruġ ta’ demm mestrwali, kien ikklassifikat bħala avveniment ta' ħruġ ta’ demm minuri għajr ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti.

Fi 53 pazjent li daħlu fil-fażi ta’ estensjoni u ġew ittrattati b’apixaban, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ VTE rikorrenti bis-sintomi u mingħajr sintomi jew mortalità relatata ma’ VTE. L-ebda pazjent fil-fażi ta’ estensjoni ma esperjenza avveniment ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri jew CRNM aġġudikat. Tmien (8/53; 15.1%) pazjenti fil-fażi ta’ estensjoni esperjenzaw avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm minuri.

Kien hemm 3 imwiet fil-grupp ta’ apixaban u mewta waħda fil-grupp tal-SOC, li kollha kemm huma ġew ivvalutati mill-investigatur bħala mhux marbuta mat-trattament. L-ebda waħda minn dawn l-imwiet ma kienet minħabba VTE jew avveniment ta’ ħruġ ta’ demm skont l-aġġudikazzjoni li saret mill-kumitat indipendenti tal-aġġudikazzjoni tal-avvenimenti.

Il-bażi tad-*data* tas-sigurtà għal apixaban f’pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq l-Istudju CV185325 għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti, issupplimentat bl-istudju PREVAPIX-ALL u l-istudju SAXOPHONE fil-profilassi primarja ta’ VTE, u l-istudju ta’ doża waħda CV185118. Dan jinkludi 970 pazjent pedjatriku, li 568 minnhom irċevew apixaban.

M’hemm l-ebda indikazzjoni pedjatrika awtorizzata għall-profilassi primarja ta’ VTE.

*Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi b’lewkimja limfoblastika akuta jew limfoma limfoblastika (ALL, LL,* acute lymphoblastic leukaemia,lymphoblastic lymphoma*)*

Fl-istudju PREVAPIX-ALL, total ta’ 512-il pazjent b’età ta’ ≥ 1 sa < 18 b’ALL jew LL li kienet għadha kif ġiet iddijanjostikata, li kienu fuq kimoterapija ta’ induzzjoni li tinkludi asparaginase permezz ta’ apparat ġewwa l-ġisem ta’ aċċess għall-vina ċentrali, ġew randomizzati fi proporzjon ta’ 1:1 għal tromboprofilassi open-label b’apixaban jew l-istandard tal-kura (mingħajr antikoagulazzjoni sistemika). Apixaban ingħata skont kors b’doża fissa skont livelli differenti tal-piż tal-ġisem iddisinjat biex jipproduċi esponimenti komparabbli ma’ dawk osservati f’adulti li rċevew 2.5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 15). Apixaban kien ipprovdut bħala pillola ta’ 2.5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul medjan tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 25 jum.

**Tabella 15: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju PREVAPIX-ALL**

| **Medda tal-Piż** | **Skeda tad-doża** |
| --- | --- |
| 6 sa < 10.5 kg | 0.5 mg darbtejn kuljum |
| 10.5 sa < 18 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 2.5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt ta’ tmiem primarju tal-effikaċja kien kompost ta’ trombożi tal-vini profondi, emboliżmu pulmonari, u trombożi tas-sinus tal-vini ċerebrali mhux fatali, sintomatiċi u asintomatiċi aġġudikati, u mewt relatat ma’ tromboemboliżmu venuż. L-inċidenza tal-punt ta’ tmiem primarju tal-effikaċja kienet 31 (12.1%) fil-grupp ta’ apixaban meta mqabbla ma’ 45 (17.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. It-tnaqqis fir-riskju relattiv ma laħaqx livell ta’ sinifikanza.

Il-punti ta’ tmiem tas-sigurtà ġew aġġudikati skont il-kriterji tal-ISTH. Il-punt ta’ tmiem primarju tas-sigurtà, fsada maġġuri, seħħ f’0.8% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ trattament. Fsada CRNM seħħet fi 11‑il pazjent (4.3%) fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 pazjenti (1.2%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-avveniment ta’ fsada CRNM l-aktar komuni li kkontribwixxa għad-differenza fit-trattament kien epistassi ta’ intensità minn ħafifa sa moderata. Avvenimenti ta’ fsada minuri seħħew f’37 pazjent fil-grupp ta’ apixaban (14.5%) u f’20 pazjent (7.8%) fil-grupp tal-istandard tal-kura.

*Prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu (TE,* thromboembolism*) f’pazjenti pedjatriċi b’mard tal-qalb konġenitali jew akkwistat*

SAXOPHONE kien studju komparattiv, multiċentriku u open-label randomizzat fi proporzjon ta’ 2:1 b’pazjenti b’età minn 28 jum sa < 18-il sena b’mard tal-qalb konġenitali jew akkwistat li kienu jeħtieġu antikoagulazzjoni. Il-pazjenti rċevew jew tromboprofilassi b’apixaban jew dik tal-istandard tal-kura b’antagonist tal-vitamina K jew eparina ta’ piż molekulari baxx. Apixaban ingħata skont kors b’doża fissa skont livelli differenti tal-piż tal-ġisem iddisinjat biex jipproduċi esponimenti komparabbli ma’ dawk osservati f’adulti li rċevew doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 16). Apixaban kien ipprovdut bħala pillola ta’ 5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul medju tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 331 jum.

**Tabella 16: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju SAXOPHONE**

| **Medda tal-Piż** | **Skeda tad-doża** |
| --- | --- |
| 6 sa < 9 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 9 sa < 12 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 12 sa < 18 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 3 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 4 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt ta’ tmiem primarju tas-sigurtà, kompost ta’ fsada maġġuri u CRNM ddefinita skont l-ISTH aġġudikata, seħħ f’pazjent 1 (0.8%) minn 126 fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 pazjenti (4.8%) minn 62 fil-grupp tal-istandard tal-kura. Il-punti ta’ tmiem sekondarji tas-sigurtà ta’ CRNM maġġuri aġġudikata u tal-avvenimenti kollha ta’ fsada kellhom inċidenza simili bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-punt ta’ tmiem sekondarju tas-sigurtà ta’ twaqqif tal-mediċina minħabba avveniment avvers, intollerabbiltà, jew fsada kien irrappurtat f’7 (5.6%) individwi fil-grupp ta’ apixaban u f’individwu 1 (1.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-ebda pazjent fl-ebda grupp tat-trattament ma esperjenza avveniment tromboemboliku. Ma ġewx irrappurtati imwiet fl-ebda grupp tat-trattament.

Dan l-istudju ġie ddisinjat b’mod prospettiv għal effikaċja u sigurtà deskrittivi minħabba l-inċidenza baxxa mistennija ta’ avvenimenti ta’ TE u fsada f’din il-popolazzjoni. Minħabba l-inċidenza baxxa ta’ TE osservata f’dan l-istudju, ma setgħet tiġi stabbilita l-ebda evalwazzjoni definittiva tar-riskju u l-benefiċċji.

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini iddifferiet l-obbligi li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji għat-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż b’Eliquis f’wieħed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Fl-adulti, il-bijodisponibbiltà assoluta ta’ apixaban hija ta’ madwar 50% għal dożi sa 10 mg. Apixaban jiġi assorbit malajr b’konċentrazzjonijiet massimi (Cmax) li jidhru 3 sa 4 sigħat wara li tittieħed il-pillola. It-teħid mal-ikel ma jaffettwax apixaban AUC jew Cmax fid-doża ta’ 10 mg. Apixaban jista’ jittieħed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

Apixaban juri farmakokinetiċi lineari b’żidiet proporzjonali tad-doża fl-espożizzjoni għal dożi orali ta mhux aktar minn 10 mg. F’dożi ta’ ⯏ 25 mg apixaban juri assorbiment limitat ta’ dissoluzzjoni b’bijodisponibbiltà mnaqqsa. Il-parametri ta’ espożizzjoni ta’ Apixaban juru varjabbiltà baxxa għal moderata riflessa minn varjabbiltà fi ħdan is-suġġett u bejn is-suġġetti ta’ ~20% CV u ~30% CV, rispettivament.

Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg sospiżi f’30 mL ilma, l-espożizzjoni kienet paragunabbli għal espożizzjoni wara l-għoti mill-ħalq ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg ma’ 30 g polpa tat-tuffieħ, is-Cmax u l-AUC kienu 21% u 16% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. It-tnaqqis fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Wara l-għoti ta’ pillola mfarrka ta’ 5 mg ta’ apixaban sospiża f’60 mL G5W u mogħtija permezz ta’ tubu nażogastriku, l-espożizzjoni kienet simili għall-esposizzjoni osservata fi studji kliniċi oħrajn li kienu jinvolvu individwi b’saħħithom li kienu qed jingħataw doża ta’ pillola waħda ta’ 5 mg ta’ apixaban.

Fid-dawl tal-profil farmakokinetiku prevedibbli, proporzjonali mad-doża ta’ apixaban, ir-riżultati tal-biodisponibbiltà mill-istudji li saru huma applikabbli għal dożi aktar baxxi ta’ apixaban.

Popolazzjoni pedjatrika

Apixaban jiġi assorbit malajr u jilħaq il-konċentrazzjoni massima (Cmax) madwar sagħtejn wara l-għoti ta’ doża waħda.

Distribuzzjoni

Fl-adulti, l-irbit tal-proteini tal-plasma huwa madwar 87%. Il-volum ta’ distribuzzjoni (Vss) huwa madwar 21 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Apixaban għandu aktar minn rotta ta’ eliminazzjoni waħda. Mid-doża ta’ apixaban mogħtija fl-adulti, madwar 25% ġiet irkuprata bħala metaboliti, bil-maġġoranza rkuprata fl-ippurgar. Fl-adulti, l-eliminazzjoni renali ta’ apixaban ammontat għal madwar 27% tal-eliminazzjoni totali. Kontribuzzjonijiet addizzjonali mill-eskrezzjoni intestinali biljari u diretta ġew osservati fi studji kliniċi u mhux kliniċi, rispettivament.

Fl-adulti, apixaban għandu eliminazzjoni totali ta’ madwar 3.3 L/h u *half-life* ta’ madwar 12-il siegħa.

F’pazjenti pedjatriċi, apixaban għandu eliminazzjoni totali apparenti ta’ madwar 3.0 L/h.

O-demethylation u hydroxylation fil-moiety ta’ 3-oxopiperidinyl huma s-siti maġġuri ta’ bijotrasformazzjoni. Apixaban jiġi metabolizzat prinċipalment permezz ta’ CYP3A4/5 b’kontribuzzjonijiet minuri minn CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, u 2J2. Apixaban mhux mibdul huwa l-komponent maġġuri relatat mas-sustanza attiva fil-plasma tal-bniedem mingħajr ebda metabolit attiv li jiċċirkola preżenti. Apixaban huwa substrat ta’ proteini tat-trasport, P-gp u l-proteina ta’ reżistenza ta’ kanċer tas-sider (BCRP).

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-irbit mal-proteini fil-plażma ta’ apixaban li hija speċifika għall-popolazzjoni pedjatrika.

Anzjani

Pazjenti anzjani (aktar minn 65 sena) urew konċentrazzjonijiet ogħla ta’ plasma minn pazjenti iżgħar fl-età, filwaqt li valuri tal-AUC medji kienu bejn wieħed u ieħor 32% ogħla u ma kien hemm l-ebda differenza fis-Cmax.

Indeboliment tal-kliewi

Ma kien hemm ebda impatt ta’ funzjoni renali indebolita fuq il-konċentrazzjoni massima ta’ apixaban. Kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta’ apixaban korrelatata ma’ tnaqqis fil-funzjoni renali, kif ivvalutat permezz tal-eliminazzjoni tal-kreatinina mkejla. F’individwi b’indeboliment renali ħafif (eliminazzjoni tal-kreatinina 51 – 80 mL/min), moderat (eliminazzjoni tal-kreatinina 30 – 50 mL/min) u sever (eliminazzjoni tal-kreatinina15 – 29 mL/min), il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban (AUC) żdiedet b’16, 29, u 44% rispettivament, meta mqabbel ma’ individwi b’eliminazzjoni tal-kreatinina normali. Indeboliment renali ma kellu ebda effett evidenti fuq ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u attività kontra l-Fattur Xa.

F’suġġetti b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), l-AUC ta’ apixaban żdiedet b’36% meta ngħatat doża waħda ta’ apixaban 5 mg eżatt wara l-emodijaliżi, meta mqabbla ma’ dik osservata f’suġġetti b’funzjoni normali tal-kliewi. L-emodijaliżi, mibdija sagħtejn wara l-amministrazzjoni ta’ doża waħda ta’ apixaban 5 mg, naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’dawn is-suġġetti b’ESRD, li tikkorrispondi għal tneħħija ta’ apixaban ta’ 18 mL/min bid-dijaliżi. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

F’pazjenti pedjatriċi ta’ età ta’ ≥ sentejn, indeboliment tal-kliewi sever huwa definit bħala rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ta’ inqas minn 30 mL/min/1.73 m2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*). Fl-Istudju CV185325, f’pazjenti ta’ età inqas minn sentejn, il-limiti li jiddefinixxu indeboliment tal-kliewi sever skont is-sess u l-età ta’ wara t-twelid huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 17 hawn taħt; kull wieħed jikkorrispondi għal eGFR < 30 mL/min/1.73 m2 tal-BSA għal pazjenti ta’ età ta’ ≥ sentejn.

**Tabella 17: Limiti tal-eliġibilità tal-eGFR għall-istudju CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Età ta’ wara t-twelid (sess)** | **Firxa ta’ referenza tal-GFR (mL/min/1.73 m2)** | **Limitu tal-eliġibbiltà għall-eGFR\*** |
| Ġimgħa 1 (irġiel u nisa) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 ġimgħat (irġiel u nisa) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 ġimgħat sa < sentejn (irġiel u nisa) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12-il sena (irġiel u nisa) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17-il sena (irġiel) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17-il sena (nisa) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Il-limitu tal-eliġibbiltà għall-parteċipazzjoni fl-istudju CV185325, fejn ir-rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ġiet ikkalkulata skont l-ekwazzjoni bedside Schwartz aġġornata (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Dan il-limitu skont il-protokoll kien jikkorrispondi għall-eGFR li taħtha pazjent prospettiv kien ikkunsidrat li kellu “funzjoni tal-kliewi inadegwata” li pprekluda l-parteċipazzjoni fl-Istudju CV185325. Kull limitu ġie definit bħala eGFR < 30% ta’ devjazzjoni standard (SD) waħda taħt il-firxa ta’ referenza tal-GFR għall-età u s-sess. Il-valuri ta’ limitu għal pazjenti ta’ età ta’ < sentejn jikkorrispondu għal eGFR ta’ < 30 mL/min/1.73 m2, id-definizzjoni konvenzjonali ta’ insuffiċjenza severa tal-kliewi f’pazjenti ta’ età ta’ > sentejn. | | | |

Pazjenti pedjatriċi b’rati ta’ filtrazzjoni glomerulari ta’ ≤ 55 mL/min/1.73 m2 ma pparteċipawx fl-Istudju CV185325, għalkemm dawk b’livelli ħfief għal moderati ta’ indeboliment tal-kliewi (eGFR ta’ ≥ 30 sa < 60 mL/min/1.73 m2 tal-BSA) kienu eliġibbli. Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata fil-pazjenti pedjatriċi kollha ttrattati b’apixaban, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Fi studju li jqabbel 8 suġġetti b’indeboliment tal-fwied ħafif, *Child-Pugh A score* 5 (n = 6) u *score* 6 (n = 2), u 8 suġġetti b’indeboliment tal-fwied moderat, *Child Pugh B score* 7 (n = 6) u *score* 8 (n = 2), ma’ 16-il suġġett ta’ kontroll b’saħħithom, il-farmakokinetiċi u l-farmakodinamiċi ta’ doża waħdanija ta’ apixaban 5 mg ma nbidlux f’suġġetti b’indeboliment tal-fwied. Tibdiliet f’attività anti-Fattur Xa u INR kienu komparabbli bejn suġġetti b’indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat u suġġetti b’saħħithom.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Sess

L-espożizzjoni għal apixaban kienet madwar 18% ogħla fin-nisa milli kienet fl-irġiel.

Id-differenzi bejn is-sessi fil-proprjetajiet farmakodinamiċi ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Oriġini etnika u razza

Ir-riżultati tul l-istudji ta’ fażi I ma urew ebda differenza li tintgħaraf fil-farmakokinetiċi ta’ apixaban bejn suġġetti Bojod/Kawkażi, Asjatiċi u Suwed/Afrikani Amerikani. Sejbiet minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti li rċevew apixaban kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati ta’ fażi I.

Id-differenzi fil-proprjetajiet farmakokinetiċi marbuta mal-oriġini etnika u r-razza ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Piż tal-ġisem

Meta mqabbel ma’ espożizzjoni ta’ apixaban f’suġġetti b’piż tal-ġisem ta’ 65 sa 85 kg, piż tal-ġisem >120 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% espożizzjoni aktar baxxa u piż tal-ġisem <50 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% espożizzjoni ogħla.

L-għoti ta’ apixaban lil pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Fl-adulti, ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u l-bosta punti ta’ tmiem PD (attività kontra l-Fattur Xa [AXA], INR, PT, aPTT) ġiet evalwata wara għoti ta’ firxa wiesgħa ta’ dożi (0.5 – 50 mg). Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u l-attività ta’ anti-Fattur Xa kienet deskritta l-aħjar b’mudell lineari. Ir-relazzjoni PK/PD osservata f’pazjenti li rċevew apixaban kienet konsistenti ma’ dik stabbilita f’suġġetti b’saħħithom.

B’mod simili, ir-riżultati mill-valutazzjoni PK/PD pedjatrika ta’ apixaban jindikaw relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA. Dan huwa konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta’ kanċer, fertilità u l-iżvilupp embrijo-fetali u tossiċtà ġovanili, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-akbar effetti osservati fl-istudji ta’ tossiċità ripetuta kienu dawk relatati mal-azzjoni farmakodinamika ta’ apixaban fuq il-paramteri ta’ koagulazzjoni tad-demm. Fl-istudji tat-tossiċità, instabet ftit jew ebda żieda fit-tendenza tal-fsada. Madankollu, minħabba li dan jista’ jkun dovut għal sensittività iktar baxxa tal-ispeċi mhux kliniċi meta mqabbla mal-umani, dan ir-riżultat għandu jiġi interpretat b’attenzjoni meta jiġi estrapolat għall-bniedem.

Fil-ħalib tal-far, instab proporzjon għoli ta’ ħalib għal plażma materna (Cmax ta’ madwar 8, AUC ta’ madwar 30), possibilment minħabba trasport attiv għal ġol-ħalib.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi**

Qalba tal-pillola

Lactose

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium

Sodium laurilsulfate

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita tal-pillola

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin

Yellow iron oxide (E172)

**6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f’dan il-każ

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

* 1. **In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folji tal-Alu‑PVC/PVdC. Pakketti tal-kartun li fihom 10, 20, 60, 168 u 200 pillola miksija b’rita.

Folji ta’ doża waħda mtaqqbin tal-Alu‑PVC/PVdC ta’ 60x1 u 100x1 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. DATA TA’ L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA’ L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta’ Mejju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta’ Jannar 2021

**10. DATA TA’ META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċnali tinsab fuq is-sit elettroniku ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu)

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 5 mg pilloli miksijin b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg apixaban.

Eċċipjenti bl-effett magħruf

Kull pillola miksija b’rita ta’ 5 mg fiha 103 mg ta’ lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista kompleta ta’ sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola)

Pilloli roża, ovali (10 mm x  5mm) mnaqqxin b’894 fuq naħa waħda u b’5 fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Adulti

Il-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux

valvulari (NVAF) u b’fattur ta’ riskju wieħed jew aktar bħal puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu ġraw qabel; età ≥ 75 sena; pressjoni għolja; dijabete mellitus; insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi ≥ II).

It-trattamentta’ trombożi tal-vini profondi (DVT) u emboliżmu pulmonari (PE), u l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti fl-adulti (ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti b’PE emodinamikament instabbli).

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE, *venous thromboembolism*) u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa inqas minn 18‑il sena.

* 1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

*Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’fibrilazzjoni atrijali mhux valvulari (NVAF)*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija 5 mg li tittieħed mill-ħalq darbtejn kuljum.

*Tnaqqis fid-doża*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija 2.5 mg li tittieħed mill-ħalq darbtejn kuljum f’pazjenti b’NVAF u mill-inqas żewġ karatteristiċi milli ġejjin: età ≥ 80 sena, piż tal-ġisem ≤ 60 kg, jew kreatinina fis-serum ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L).

It-terapija għandha titkompla fit-tul.

*Trattament ta’ DVT, Trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt) fl-adulti*

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban għat-trattamentta’ DVT akuta u trattament ta’ PE hi ta’ 10 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem segwita minn 5 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum. Skont il-linji gwida mediċi disponibbli, tul ta’ żmien qasir tat-trattament (mill-inqas 3 xhur) irid ikun ibbażat fuq fatturi ta’ riskju temporanji (eż., operazzjoni riċenti, trawma, immobilizzazzjoni).

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti hi ta’ 2.5 mg meħuda mill-ħalq darbtejn kuljum. Meta l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti tkun indikata, id-doża ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum għandha tinbeda wara t-tlestija ta’ 6 xhur ta’ trattament b’apixaban 5 mg darbtejn kuljum jew b’antikoagulant ieħor, kif indikat f’Tabella 1 hawn taħt (ara wkoll sezzjoni 5.1).

**Tabella 1: Rakkomandazzjoni tad-doża (VTEt)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Skeda ta’ dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| Trattament ta’ DVT jew PE | 10 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem | 20 mg |
| segwita minn 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |
| Prevenzjoni ta’ DVT rikorrenti u/jew PE wara t-tlestija ta’ 6 xhur ta’ trattament għal DVT jew PE | 2.5 mg darbtejn kuljum | 5 mg |

It-tul ta’ żmien tat-terapija globali għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta’ ħruġ ta’ demm (ara sezzjoni 4.4).

*Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi*

It-trattament b’apixaban għal pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18-il sena għandu jinbeda wara mill-inqas 5 ijiem ta’ terapija inizjali ta’ antikoagulazzjoni parenterali (ara sezzjoni 5.1).

It-trattament b’apixaban f’pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq dożaġġ skont livelli differenti tal-piż. Id-doża rakkomandata ta’ apixaban f’pazjenti pedjatriċi li jiżnu ≥ 35 kg tidher f’Tabella 2.

**Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi li jiżnu ≥ 35 kg**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Jiem 1‑7 | | Jum 8 u lil hinn | |
| Piż tal-ġisem (kg) | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| ≥ 35 kg | 10 mg darbtejn kuljum | 20 mg | 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |

Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 35 kg, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal Eliquis granuli f’kapsuli għall-ftuħ u Eliquis granuli miksijin fi qratas.

Abbażi tal-linji gwida tat-trattament ta’ VTE fil-popolazzjoni pedjatrika, it-tul ta’ żmien tat-terapija globali għandu jiġi individwalizzat wara valutazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament u r-riskju ta’ ħruġ ta’ demm (ara sezzjoni 4.4).

*Doża maqbuża għall-adulti u l-pazjenti pedjatriċi*

Doża ta’ filgħodu maqbuża għandha tittieħed immedjatament meta tiġi nnutata, u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija. Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija, il-pazjent m’għandux jieħu żewġ dożi l-għada filgħodu. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid tad-doża regolari ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

*Tibdil fit-trattament*

Tibdil fit-trattament minn antikoagulanti parenterali għal Eliquis (u viċi-versa) jista’ jsir fid-doża skedata li jkun imiss (ara sezzjoni 4.5). Dawn il-prodotti mediċinali m’għandhomx jingħataw fl-istess ħin.

*Tibdil minn terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) għal Eliquis*

Meta fil-pazjenti t-terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) tinbidel għal Eliquis, il-warfarin jew terapija b’VKA oħra għandhom jitwaqqfu u Eliquis għandu jinbeda meta l-proporzjoni normalizzat internazzjonali (INR) huwa < 2.

*Tibdil minn Eliquis għal terapija b’VKA*

Meta fil-pazjenti jkun hemm tibdil  *fit-trattament* minn Eliquis għal terapija b’VKA, l-amministrazzjoni ta’ Eliquis għandha titkompla għal mill-inqas jumejn wara li tinbeda it-terapija b’VKA. Wara jumejn ta’ amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA, għandu jinkiseb INR qabel ma’ ssir id-doża skedata ta’ Eliquis li jkun imiss. L-amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA għandha titkompla sakemm l-INR huwa ≥ 2.

*Anzjani*

VTEt - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

NVAF - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża, sakemm il-kriterji għal tnaqqis fid-doża huma milħuqa (ara *Tnaqqis fid-doża* fil-bidu ta’ sezzjoni 4.2).

*Indeboliment tal-kliewi*

Pazjenti adulti

F’pazjenti adulti b’indeboliment renali ħafif jew moderat, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw:

- għat-trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), ma hemmx bżonn ta’ ebda’ aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2).

- għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, huwa meħtieġa tnaqqis fid-doża (ara s-subintestatura hawn fuq dwar Tnaqqis fid-doża). Fin-nuqqas ta’ kriteriji oħra għal tnaqqis fid-doża (età, piż tal-ġisem), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

F’pazjenti adulti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2):

- għat-trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela;

- għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, il-pazjenti għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum.

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ <  15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemm ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2), m’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-fwied*

Eliquis huwa kontra-indikat f’pazjenti adulti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4. u 5.2).

Jista’ jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B). Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti b’livelli ta’ enżimi tal-fwied elevati alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) >2 x ULN jew total ta’ bilirubin ≥1.5 x ULN ma kienux inklużi fl-istudji kliniċi. Għalhekk Eliquis għandu jintuża b’kawtela f’din il-poplazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Qabel ma’ jinbeda Eliquis, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

*Piż tal-ġisem*

VTEt – Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

NVAF - Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża, sakemm il-kriterji għal tnaqqis fid-doża huma milħuqa (ara *Tnaqqis fid-doża* fil-bidu ta’ sezzjoni 4.2).

L-għoti ta’ apixaban lil pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż (ara sezzjoni 4.2).

*Sess*

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2)

*Pazjenti li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter (NVAF)*

Il-pazjenti jistgħu jkomplu l-użu ta’ apixaban waqt li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

*Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni*

Apixaban jista’ jinbeda jew jitkompla f’pazjenti adulti b’NVAF li jistgħu jkunu jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal pazjenti li ma jkunux ġew ikkurati qabel b’antikoagulanti, għandha tiġi kkunsidrata l-esklużjoni ta’ trombus atrijali tax-xellug permezz ta’ approċċ iggwidat mill-immaġni (eż. ekokardjografija transesofegali (TEE - transesophageal echocardiography) jew sken tomografiku komputat (CT - computed tomographic scan) qabel il-kardjoverżjoni, skont il-linji gwida mediċi stabbiliti.

Għal pazjenti li jibdew kura b’apixaban, għandha tingħata 5 mg darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 dożi waħdanin) qabel il-kardjoverżjoni sabiex tiġi żgurata anitkoagulazzjoni adegwata (ara sezzjoni 5.1). Il-kors tad-dożaġġ għandu jitnaqqas għal 2.5 mg apixaban li tingħata darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 dożi waħdanin) jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet ta’ hawn fuq *Tnaqqis fid-doża* u *Indeboliment tal-kliewi*).

Jekk tkun meħtieġa kardjoverżjoni qabel ikunu jistgħu jingħataw 5 dożi ta’ apixaban, għandha tingħata doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg, segwita minn 5 mg darbtejn kuljum. Il-kors tad-dożaġġ għandu jitnaqqas għal doża qawwija tal-bidu ta’ 5 mg segwita minn 2.5 mg darbtejn kuljum jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet ta’ hawn fuq *Tnaqqis fid-doża* u *Indeboliment tal-kliewi*). L-għoti tad-doża qawwija tal-bidu għandu jingħata tal-inqas sagħtejn qabel il-kardjoverżjoni (ara sezzjoni 5.1).

Għall-pazjenti kollha li tkun qed issirilhom kardjoverżjoni, għandha tinkiseb konferma qabel il-kardjoverżjoni li l-pazjent ikun ħa apixaban kif preskritt. Id-deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tat-trattament għandhom jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida għal kura b’antikoagulanti f’pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni.

*Pazjenti b’NVAF u sindrome koronarja akuta (ACS, acute coronary syndrome) u/jew intervent koronarju perkutanju (PCI, percutaneous coronary intervention)*

Hemm esperjenza limitata għat-trattament b’apixaban fid-doża rakkomandata għal pazjenti b’NVAF meta jintuża flimkien ma’ sustanzi oħra kontra l-plejtlits f’pazjenti b’ACS u/jew li ħa jsirilhom PCI wara li tkun inkisbet emostasi (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena ma ġewx determinati f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti. M’hemm l-ebda *data* disponibbli fit-trabi tat-twelid u għal indikazzjonijiet oħra (ara wkoll sezzjoni 5.1). Għalhekk, Eliquis mhuwiex rakkomandat għall-użu fi trabi tat-twelid u f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti għall-indikazzjoni tal-prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu. *Data* disponibbli attwalment dwar il-prevenzjoni tat-tromboemboliżmu hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta’ kif jingħata fl-adulti u pazjenti pedjatriċi

Użu orali

Eliquis għandu jinbela mal-ilma, bi jew mingħajr ikel.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli sħaħ, il-pilloli ta’ Eliquis jistgħu jitfarrku jew jiġu sospiżi fl-ilma, jew f’5% glucose fl-ilma (G5W), jew fil-meraq tat-tuffieħ jew jitħalltu mal-polpa tat-tuffieħ u jingħataw mill-ħalq immedjatament (ara sezzjoni 5.2). Inkella, il-pilloli ta’ Eliquis jistgħu jitfarrku u jiġu sospiżi f’60 mL -ilma jew f’G5W u jingħataw immedjatament permezz ta’ tubu nażogastriku (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli mfarrkin ta’ Eliquis huma stabbli fl-ilma, f’G5W, fil-meraq tat-tuffieħ, u fil-polpa tat-tuffieħ sa 4 sigħat.

**4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi eċċipjenti elenkati f’sezzjoni 6.1.
* Fsada attiva klinikament sinifikanti.
* Mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 5.2).
* Leżjoni jew kundizzjoni jekk ikunu kkunsidrati bħala fatturi ta’ riskju sinifikanti ta’ ħruġ maġġuri ta’ demm. Dan jista’ jinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta’ neoplażmi malinni f’riskju għoli ta’ fsada, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurġija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew kirurġija oftalmoloġika, emorraġija intrakranjali reċenti, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, anewriżmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intraċerebrali.
* It-trattament fl-istess ħin bi kwalunkwe mediċina li traqqaq id-demm, eż., eparina mhux frazzjonata (UFH), eparini b’piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilate, eċċ.) ħlief f’ċirkustanzi speċifiċi meta tinqaleb it-terapija bl-antikoagulanti (ara sezzjoni 4.2), meta UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex iżżomm kateter venuż ċentrali jew arterjali miftuħ jew meta UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjonijiet 4.4 4.5).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Riskju ta’ emorraġija

Bħal b’antikoagulanti oħrajn, pazjenti li qegħdin jieħdu apixaban għandhom jiġu osservati b’attenzjoni għal sinjali ta’ fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b’kawtela f’kundizzjonijiet b’riskju miżjud ta’ emorraġija. L-għoti ta’ apixaban għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.9).

Għalkemm trattament b’apixaban ma teħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, l-eżami anti-Fattur Xa kwantitattiv ikkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza (ara sezzjoni 5.1).

Għall-adulti hemm disponibbli aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma ġewx determinati f’pazjenti pedjatriċi (irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti. Madankollu, m’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex jitreġġa’ lura l-ħruġ ta’ demm f’pazjenti pedjatriċi u adulti li rċivew apixaban.

Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra li jaffetwaw l-emostasi

Minħabba żieda fir-riskju ta’ fsada, trattament flimkien ma’ kwalunkwe antikoagulanti oħra huwa kontaindikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta’ apixaban flimkien ma’ sustanzi kontra l-plejtlits iżid ir-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tingħata attenzjoni jekk pazjenti jiġu kkurati b’mod konkomittanti b’inibituri selettivi ta’ assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina (SSRIs) jew inibituri ta’ assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina norepinefrina (SNRIs), jew mediċini anti-‑infjammatorji mhux sterojdali (NSAIDs) inkluż acetylsalicylic acid.

Wara operazzjoni, mhux rakkomandat li inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban (ara sezzjoni 4.5).

F’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju u kundizzjonijiet li jeħtieġu terapija waħda jew żewġ terapiji kontra l-plejtlits, għandha ssir eżaminazzjoni b’kawtela għal benefiċċji potenzali kontra r-riskji potenzjali qabel tingħata il-kombinazzjoni ta’ din it-terapija ma’ Eliquis.

Fi studju kliniku f’pazjenti adulti b’fibrillazzjoni tal-atriju, l-użu flimkien ma’ ASA żied ir-riskju ta’ fsada b’apixaban minn 1.8% fis-sena għal 3.4% fis-sena, u żieda fir-riskju ta’ fsada bil-warfarin minn 2.7% fis-sena għal 4.6% fis-sena. F’dan l-istudju kliniku, kien hemm użu limitat (2.1%) ta’ użu flimkien ma’ żewġ terapiji kontra l-plejtlits (ara sezzjoni 5.1).

Studju kliniku rreġistra pazjenti b’fibrillazzjoni atrijali b’ACS u/jew li kien ħa jsirilhom PCI u perjodu ppjanat ta’ trattament b’inibitur ta’ P2Y12, b’ASA jew mingħajr, u b’antikoagulant orali (jew apixaban jew VKA) għal 6 xhur. L-użu fl-istess ħin ta’ ASA żied ir-riskju ta’ fsada maġġuri tal-ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis - Soċjetà Internazzjonali fuq Trombożi u Emostasi) jew fsada CRNM (Clinically Relevant Non-Major - Mhux Maġġuri Klinikament Relevanti) f’individwi li ġew ikkurati b’apixaban minn 16.4% fis-sena għal 33.1% fis-sena (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju kliniku f’pazjenti mingħajr fibrillazzjoni atrijali b’riskju ogħli wara sindromu koronarju akut, ikkaratterizzat minn komorbożitajiet kardijaċi multipli jew mhux kardijaċi, li rċivew ASA jew kombinazzjoni ta’ ASA flimkien ma’ clopidogrel, kienet irrapurtata żieda sinifikanti fir-riskju ta’ fsada maġġuri tal-ISTH b’apixaban (5.13% fis-sena) meta mqabbla mal-plaċebo (2.04% fis-sena).

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Użu ta’ aġenti trombolitiċi għat-trattament ta’ puplesija iskemika akuta

Hemm esperjenza limitata ħafna fuq l-uż ta’ aġenti trombolitiċi għat-trattament ta’ puplesija iskemika akuta f’pazjenti li kienu amministrati apixaban (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b’valvoli prostetiċi tal-qalb

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ apixaban ma ġewx studjati f’pazjenti b’valvoli prostetiċi tal-qalb, bi jew mingħajr fibrillazzjoni tal-atriju. Għalhekk, l-użu ta’ apixaban m’huwiex irrakkomandat f’dawn iċ-ċirkustanzi.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’valvoli prostetiċi tal-qalb; għalhekk, l-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat.

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b’azzjoni diretta (DOACs) inkluż apixaban mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta’ trombożi li huma dijanjostikati bis-sindrome antifosfolipid. B’mod partikolari għal pazjenti li huma tripli pożittivi (għal antikoagulanti ta’ lupus, antikorpi ta’ antikardjolipin u antikorpi ta’ kontra l-beta 2-glikoproteina I), il-kura b’DOACs tista’ tiġi assoċjata ma’ rati miżjuda ta’ avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b’antagonist ta’ vitamina K.

Kirurġija u proċeduri invażivi

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 48 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju moderat jew ogħli ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn il-probabilità ta’ fsada klinikament sinifikanti ma tistax tiġi eskluża jew ir-riskju ta’ fsada m’huwiex aċċettabbli.

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju baxx ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn xi fsada li jsseħħu huma mistennija li jkunu minimi u mhux kritiċi fis-sit tagħhom jew ikkontrollati faċilment.

Għandha tintuża kawtela xierqa, u ż-żieda fil-fsada għandha tkun kkunsidrata, jekk kirurġija jew proċeduri invażivi ma jkunux jistgħu jiġu posposti. Ir-riskju ta’ fsada għandu jitqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti u emostasi adegwata tkun stabbilita, apixaban għandu jerġa jinbeda mill-aktar fis possibli wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku (għall-kardjoverżjoni ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali, m’hemmx bżonn li l-kura b’apixaban tiġi interrotta (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5).

Twaqqif temporanju

Twaqqif ta’ antikoagulanti, inkluż apixaban, għal fsada attiva, kirurġija elettiva, jew proċeduri invażivi jista’ jżid ir-riskju ta’ trombożi fil-pazjenti. Twaqqif tat-terapija għal perjodu ta’ żmien għandu jkun evitat u jekk l-antikoagulazzjoni b’apixaban għandu jitwaqqaf b’mod temporanju għal xi raġuni, it-terapija għandha terġa tinbeda mill-aktar fis possibli.

Anesteżija jew titqib spinali/epidurali

Meta tintuża anesteżija newrassjali (anesteżija spinali/epidurali) jew ikun hemm titqib spinali/epidurali, pazjenti ttrattati b’sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta’ kumplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f’riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew spinali li tista’ twassal għal paraliżi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta’ dawn l-avvenimenti jista’ jiżdied bl-użu wara l-kirurġija ta’ kateters epidurali tat-tip ‘indwelling’ jew l-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Kateters epidurali jew intratekali tat-tip ‘indwelling’ għandhom jitneħħew mill-inqas 5 sigħat qabel l-ewwel doża ta’ apixaban. Ir-riskju jista’ jiżdied ukoll b’titqib epidurali jew spinali trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta’ spiss għal sinjali u sintomi ta’ indeboliment newroloġiku (eż., tnemnim jew dgħufija tar-riġlejn, disfunzjoni tal-imsaren jew tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi nnotat kompromess newroloġiku, ikun hemm bżonn ta’ dijanjożi u ta’ trattament urġenti. Qabel intervent newrassjali, it-tabib għandu jqis il-benefiċċju potenzjali kontra r-riskju f’pazjenti li qed jieħdu l-antikoagulanti jew f’pazjenti li se jieħdu l-antikoagulanti għal tromboprofilassi.

M’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ apixaban ma’ kateters intratekali jew epidurali tat-tip ‘indwelling’. F’każ li hemm bżonn ta’ dan, u skont il-karatteristiċi ġenerali PK ta ’apixaban, għandu jkun hemm intervall ta’ ħin ta’ 20-30 siegħa (jiġifieri, darbtejn il-half‑life) bejn l-aħħar doża ta’ apixaban u t-tneħħija tal-kateter, u mill-inqas doża waħda għandha titħalla barra qabel t-tneħħija tal-kateter. Id-doża li jmiss ta’ apixaban tista’ tingħata mill-inqas 5 sigħat wara t-tneħħija tal-kateter. Bħal kull prodott mediċinali antikoagulant ġdid, l-esperjenza b’imblokk newrassjali hija limitata u għalhekk hija rakkomandata attenzjoni estrema meta jintuża apixaban meta jkun hemm imblokk newrassjali.

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-ħin ta’ meta għandu jitqiegħed jew jitneħħa l-kateter newrassjali f’pazjenti pedjatriċi waqt li jkunu qed jieħdu apixaban. F’każijiet bħal dawn, waqqaf apixaban u kkunsidra antikoagulant parenterali b’azzjoni qasira.

Pazjenti b’PE emodinamikament instabbli jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Apixaban mhuwiex rakkomandat bħala alternattiva għal eparina mhux frazzjonata f’pazjenti b’emboliżmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari billi s-sigurtà u l-effikaċja ta’ apixaban ma ġewx stabbiliti f’dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Pazjenti b’kanċer attiv

Pazjenti b’kanċer attiv jistgħu jkunu f’riskju għoli kemm ta’ tromboemboliżmu venuż kif ukoll ta’ avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm. Meta apixaban jiġi kkunsidrat għat-trattament ta’ DVT jew ta’ PE f’pazjenti bil-kanċer, għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji kontra r-riskji (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi

*Pazjenti adulti*

Dejta klinika limitata tindika li l-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma jiżdiedu f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) ) li jista’ jwassal għal żieda fir-riskju ta’ fsada. Għat-trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15–29 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min), u pazjenti bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2);

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemm ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

*Pazjenti pedjatriċi*

Pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever ma ġewx studjati u għalhekk m’għandhomx jirċievu apixaban (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti anzjani

Iż-żieda fl-età tista’ żżid riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Flimkien ma’ dan, għandha tintuża b’kawtela meta jkun hemm amministrazzjoni ta’ apixaban flimkien ma’ ASA f’pazjenti anzjani minħabba riskju ta’ fsada potenzjalment ogħla.

Piż tal-ġisem

Fl-adulti, piż tal-ġisem baxx (< 60 kg) jista’jżid riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b’indeboliment tal-fwied

Apixaban huwa kontra-indikat f’pazjenti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b’enzimi tal-fwied għoljin ALT/AST > 2 x ULN jew bilirubin totali ≥ 1.5 x ULN ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, apixaban għandu jintuża b’kawtela f’din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Qabel ma’ jingħata apixaban, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Interazzjoni ma’ inibituri kemm ta’ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) kif ukoll ta’ P-glycoprotein (P-gp)

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat ’f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattamentsistemiku konkomittanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, bħal azole-antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir). Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-esponiment għal apixaban b’darbtejn (ara sezzjoni 4.5) jew iktar fil-preżenza ta’ fatturi addizzjonali li jżidu l-esponiment għal apixaban (eż., indeboliment renali sever). M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomitanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP 3A4 kif ukoll ta’ P‑gp (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni ma’ indutturi kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp

L-użu konkomittanti ta’ apixaban ma’ indutturi CYP3A4 u P-gp b’saħħithom (eż., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal għal tnaqqis ta’ ~50% fl-espożizzjoni għal apixaban. Fi studju kliniku f’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju, kien osservat tnaqqis fl-effikaċja u żieda fir-riskju ta’ fsada meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ indutturi b’saħħithom ta’ CYP3A4 u P-gp meta mqabbel mal-għoti ta’ apixaban waħdu.

F’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi qawwijin kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjoni 4.5):

- għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti, apixaban għandu jintuża b’kawtela;

- għat-trattament ta’ DVT u trattament ta’ PE, apixaban m’għandux jintuża għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa.

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomitanti b’indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP 3A4 kif ukoll ta’ P‑gp (ara sezzjoni 4.5).

Parametri tal-laboratorju

Kif mistenni, testijiet ta’ tgħaqid tad-demm [eż., il-ħin għal prothrombin (PT), INR, u l-ħin għal thomboplastin parzjali attivat (aPTT)] huma affetwati mil-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ apixaban. Tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà (ara sezzjoni 5.1).

Informazzjoni dwar is-sustanzi mhux attivi

Eliquis fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza totali ta’ lactase jew l-assorbiment ħażin ta’ glucose-galactose ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment “ħieles mis-sodium”.

**4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma’ dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Inibituri ta’ CYP3A4 u P-gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u ketoconazole (400 mg darba kuljum), inibitur b’saħħtu kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, wassal għal żieda darbtejn l-AUC medja ta’ apixaban AUC u żieda ta’ 1.6-darba is-Cmax medju ta’ apixaban.

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomittanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, bħal azole-antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir) (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li mhumiex ikkunsidrati inibituri b’saħħithom kemm għal CYP3A4 kif ukoll għal P-gp, (eż., amiodarone, clarithromycin, diltiazem, fluconazole, naproxen, quinidine, verapamil) huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plasma sa ċertu punt. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal apixaban meta mogħti fl-istess ħin ma’ aġenti li mhumiex inibituri qawwija kemm ta’ CYP3A4 u P-gp. Pereżempju, diltiazem (360 mg darba kuljum), meqjus bħala inibitur ta’ CYP3A4 moderat u inibitur ta’ P-gp dgħajjef, wassal għal żieda ta’ 1.4 drabi fl-AUC medju ta’ apixaban u żieda ta’ 1.3 drabi fis-Cmax. Naproxen (500 mg, doża singola), inibitur ta’ P-gp iżda mhux inibitur ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.5 u ta’ 1.6 fl-AUC u fis-Cmax medju ta’ apixaban, rispettivament. Clarithromycin (500 mg, darbtejn kuljum, inibitur ta’ P-gp u inibitur qawwi ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.6 drabi u ta’ 1.3 drabi fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban rispettivament.

Indutturi ta’ CYP3A4 u P-gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u rifampicin, induttur qawwi kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, wassal għal tnaqqis ta’ madwar 54% u 42% fl-AUC u Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. L-użu konkomittanti ta’ apixaban ma’ indutturi b’saħħtihom oħrajn ta’ CYP3A4 u P-gp (eż., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal ukoll għal konċentrazzjonijiet tal-plasma ta’ apixaban. Ebda aġġustament tad-doża għal apixaban ma huwa meħtieġ matul trattament fl-istess ħin ma’ prodotti mediċinali bħal dawn, madankollu f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi qawwijin kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, apixaban għandu jintuża b’kawtela għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti. Apixaban mhuwiex rakkomandat għat-trattament ta’ DVT u PE f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi qawwijin kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti, inibituri ta’ aggregazzjoni tal-plejtlits, SSRIs/SNRIs u NSAIDs

Minħabba riskju miżjud ta’ fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jiġu kkurati fl-istess ħin b’ xi antikoagulanti oħrajn ħlief taħt ċirkostanzi speċifiċi ta’ qlib ta’ terapija antikoagulanti, meta UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex jinżamm miftuħ kateter venuż ċentrali jew arterjali jew meta UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Wara għoti kkombinat ta’ enoxaparin (doża waħda ta’ 40 mg) ma’ apixaban (doża waħda ta’ 5 mg), ġie osservat effett addittiv fuq l-attività ta’anti-Factor Xa.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ma kinux evidenti meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ ASA 325 mg darba kuljum.

Apixaban meta mogħti fl-istess ħin ma’ clopidogrel (75 mg darba kuljum) jew bil-kombinazzjoni ta’ clopidogrel 75 mg u ASA 162 mg darba kuljum, jew ma’ prasugrel (60 mg segwit minn 10 mg darba kuljum) fl-istudji ta’ Fażi I, ma weriex żieda relevanti fil-ħin ta’ fsada tat-template, jew aktar inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, meta mqabbel ma’ amministrazzjoni tas-sustanzi antiplejtlits mingħajr apixaban. Żidiet fit-testijiet ta’ għaqid tad-demm (PT, INR, u aPTT) kienu konsistenti mal-effetti ta’ apixaban waħdu.

Naproxen (500 mg), inibitur ta’ P-gp, wassal għal żieda ta’ 1.5 u 1.6 drabi l-AUC u Cmax medji ta’ apixaban rispettivament. Żidiet korrespondenti fit-testijiet ta’ għaqid ġew osservati għal apixaban. Ebda tibdil ma ġie osservat fl-effett ta’ naproxen fuq aggregazzjoni indotta minn arachidonic acid u ebda prolungament klinikament relevanti ta’ ħin ta’ fsada ma ġie osservat wara għoti konkomittanti ta’ apixaban u naproxen.

Minkejja dawn is-sejbiet, jista’ jkun hemm individwi b’rispons farmakodinamiku iktar qawwi meta aġenti kontra l-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban. Apixaban għandu jintuża bi twissija meta jingħata flimkien ma’ SSRIs/SNRIs, NSAIDs, ASA u/jew inibituri ta’ P2Y12 għaliex dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu ir-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata għall-għoti flimkien ma’ inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (bħal antagonisti għar-riċetturi GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran jew sulfinpyrazone) jew sustanzi trombolitiċi. Peress li dawn is-sustanzi jżidu r-riskju ta’ fsada, l-għoti ta’ dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma’ apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Terapiji konkomittanti oħrajn

Ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika klinikament sinifikanti ma ġiet osservata meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ atenolol jew ma’ famotidine. L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban 10 mg ma’ atenolol 100 mg ma kellux effett klinikament relevanti fuq il-farmakokinetiċi ta’ apixaban. Wara l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali flimkien, l-AUC u l-Cmax medji ta’ apixaban kienu 15% u 18% inqas milli meta ngħataw waħidhom. L-għoti ta’ apixaban 10 mg ma’ famotidine 40 mg ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew l-Cmax ta’ apixaban.

Effett ta’ apixaban fuq prodotti mediċinali oħrajn

Studji ta’ apixaban *in vitro* ma urew ebda effett inibitorju fuq l-attività ta’ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 jew CYP3A4 (IC50 > 45 🔾M) u effett inibitorju dgħajjef fuq l-attività ta’ CYP2C19 (IC50 > 20 🔾M) f’konċentrazzjonijiet li huma ferm ikbar mill-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plasma osservati f’pazjenti. Apixaban ma induċiex lil CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 f’konċentrazzjoni sa 20 🔾M. Għaldaqstant, apixaban mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni metabolika ta’ prodotti mediċinali ko-amministrati li huma metabolizzati minn dawn l-enzimi. Apixaban mhuwiex inibitur sinifikanti ta’ P-gp.

Fi studji mwettqa f’suġġetti b’saħħithom, kif deskritt taħt, apixaban ma bidilx b’mod sinifikanti l-farmakokinetiċi ta’ digoxin, naproxen, jew atenolol.

*Digoxin*

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban (20 mg darba kuljum) u digoxin (0.25 mg darba kuljum), substrat ta’ P-gp, ma affettwax l-AUC jew is-Cmax ta’ digoxin. Għaldaqstant, apixaban ma jimpedixxix it-trasport tas-substrat medjat ta’ P-gp.

*Naproxen*

L-għoti fl-istess ħin ta’ dożi singoli ta’ apixaban (10 mg) u naproxen (500 mg), NSAID użat b’mod komuni, ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew Cmax ta’ naproxen.

*Atenolol*

L-għoti fl-istess ħin ta’ doża singola ta’ apixaban (10 mg) u atenolol (100 mg), beta-imblokkatur komuni, ma bidilx il-farmakokinetiċi ta’ atenolol.

Faħam attivat

Amministrazzjoni ta’ faħam attivat inaqqas l-esponiment ta’ apixaban (ara sezzjoni 4.9).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqux studji ta’ interazzjoni f’pazjenti pedjatriċi. Id-*data* ta’ interazzjoni msemmija hawn fuq inkisbet fl-adulti u t-twissijiet f’sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Ma hemm ebda tagħrif mill-użu ta’ apixaban f’nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti diretti jew indiretti ta’ ħsara fir-rigward tat-tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bћala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax apixaban waqt it-tqala.

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk apixaban jew il-metaboliti tiegħu joħorġux fil-ħalib tal-bniedem. Tagħrif disponibbli fl-annimali wera li apixaban ikun preżenti fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tfal li jkunu qed jitreddgħu.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigħ jew għandhiex titwaqqaf/issir astenenza minn trattament b’apixaban wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament gћall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali ddożati b’apixaban ma urew ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Eliquis m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-adulti, is-sigurtà ta’ apixaban ġiet investigata f’4 studji kliniċi ta’ Fażi III li kienu jinkludu iktar minn 15 000 pazjent: iktar minn 11 000 pazjent fi studji dwar NVAF u iktar minn 4 000 pazjent fi studji dwar it-trattament ta’ VTE (VTEt), għal medja ta’ esponiment totali ta’ 1.7 snin u 221 jum rispettivament (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi komuni kienu emorraġija, kontużjoni, epistassi, u ematoma (ara Tabella 3 għall-profil u l-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi skont l-indikazzjoni).

Fl-istudji dwar NVAF, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 24.3% fl-istudji dwar apixaban kontra warfarin u ta’ 9.6% fl-istudju dwar apixaban kontra l-aspirina. Fl-istudju dwar apixaban kontra warfarin, l-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri ISTH (li jinkludi in-naħa ta’ fuq tal-GI, il-parti t’isfel tal-GI, u ħruġ ta’ demm mir-rektum) b’apixaban kienet ta’ 0.76%/sena. L-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm intraokulari maġġuri ISTH b’apixaban kienet ta’ 0.18%/sena.

Fl-istudji dwar VTEt, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 15.6% fl-istudju dwar apixaban kontra enoxaparin/warfarin u ta’ 13.3% fl-istudju dwar apixaban kontra plaċebo (ara sezzjoni 5.1).

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 turi r-reazzjonijiet avversi elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma setgħetx tittieħed stima mid-dejta disponnibli) fl-adulti għal NVAF u VTEp jew VTEt u f’pazjenti pedjatriċi mill-età ta’ 28 jum sa < 18‑il sena għal VTEt u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati f’Tabella 3 għal pazjenti pedjatriċi ttieħdu mill-istudju CV185325, fejn dawn irċevew apixaban għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi f’tabella**

| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Prevenzjoni ta’**  **puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’NVAF, b’fattur ta’ riskju wieħed jew aktar**  **(NVAF)** | **Trattament ta’ DVT u PE, u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti**  **(VTEt) f’pazjenti adulti** | **Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena.** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika* | |  |  |
| Anemija | Komuni | Komuni | Komuni |
| Tromboċitopenja | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fis-sistema immuni* | |  |  |
| Sensittività eċċessiva, edima allerġika u Anafilassi | Mhux komuni | - | Komuni‡ |
| Ħakk | Mhux komuni | Mhux komuni\* | Komuni |
| Anġjoedema | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema nervuża* | |  |  |
| Emorraġija fil-moħħ† | Mhux komuni | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi fl-għajnejn* | |  |  |
| Emorraġija fl-għajnejn (inkluż emorraġija konġuntivali) | Komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi vaskulari* | |  |  |
| Emorraġija, ematoma | Komuni | Komuni | Komuni |
| Pressjoni baxxa (inkluż pressjoni proċedurali baxxa) | Komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija ġol-addome | Mhux komuni | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* | |  |  |
| Epistassi | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Emoptisi | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fit-tratt respiratorju | Rari | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi gastro-intestinali* | |  |  |
| Dardir | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija gastro-intestinali | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-murliti | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-ħalq | Mhux komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Ematokeżija | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Rectal haemorrhage, gingival bleeding | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija retroperitonali | Rari | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-fwied u fil-marrara* | | |  |
| Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demm, żieda fil-livell tal-bilirubina fid-demm | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Żieda fil-gamma-glutamyltransferase | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Żieda fl-alanine aminotransferase | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda* |  |  |  |
| Raxx tal-ġilda | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| Alopeċja | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Eritema multiforme | Rari ħafna | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| Vaskulite fil-ġilda | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi* | | |  |
| Emorraġija fil-muskoli | Rari | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja* | |  |  |
| Ematurja | Komuni | Komuni | Komuni |
| Nefropatija relatata mal-antikoagulanti | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider* | |  |  |
| Emorraġija mhux normali fil-vaġina, emorraġija uroġenitali | Mhux komuni | Komuni | Komuni ħafna§ |
| *Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet fis-sit tal-amministrazzjoni* | |  |  |
| Fsada fis-sit tal-applikazzjoni | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Investigazzjonijiet* | |  |  |
| Demm pożittiv okkult | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura* | |  |  |
| Kontużjoni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija ta’ wara l-proċedura (inkluż ematoma ta’ wara l-proċedura, emorraġija tal-ferita, ematoma fis-sit tat-titqib tal-vina/arterja u emorraġija fis-sit tal-kateter), tnixxija minn ferita, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni (inkluż ematoma fis-sit tal-inċiżjoni), emorraġija operattiva | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija trawmatika, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |

\* Ma kienx hemm okkorrenzi ta’ ħakk ġeneralizzat f’CV185057 (prevenzjoni fit-tul ta’ VTE)

† It-terminu “Emorraġija fil-moħħ” jiġbor fih l-emorraġiji intrakranjali u intraspinali kollha (jiġifieri, puplesija emorraġika jew emorraġiji putameni, ċerebellari, intraventrikulari jew subdurali).

‡ Din tinkludi reazzjoni anafilattika, sensittività eċċessiva għall-mediċina, u sensittività eċċessiva.

§ Din tinkludi ħruġ ta’ demm mestrwali qawwi, ħruġ ta’ demm bejn iċ-ċikli mestrwali, u emorraġija fil-vaġina.

L-użu ta’ apixaban jista’ jkun assoċjat ma’ riskju miżjud ta’ fsada moħbija jew li tidher minn kwalunkwe tessut jew organu, li tista’ tirriżulta f’anemija wara emorraġija. Is-sinjali, sintomi u severità jvarjaw skont il-post u l-grad jew firxa tal-fsada (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta’ apixaban ġiet investigata fi studji kliniċi, wieħed ta’ Fażi I u 3 ta’ Fażi II/III, li kienu jinkludu 970 pazjent. Minn dawn, 568 pazjent irċevew doża waħda jew aktar ta’ apixaban għal medja ta’ esponiment totali ta’ 1, 24, 331 u 80 jum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti rċevew dożi aġġustati skont il-piż ta’ formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban.

B’mod globali, il-profil tas-sigurtà ta’ apixaban f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa <18‑il sena kien simili għal dak fl-adulti u kien ġeneralment konsistenti fil-gruppi ta’ età pedjatrika differenti.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni f’pazjenti pedjatriċi kienu epistassi, u emorraġija mhux normali fil-vaġina (ara Tabella 3 għall-profil tar-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi skont l-indikazzjoni).

F’pazjenti pedjatriċi, epistassi (komuni ħafna), emorraġija mhux normali fil-vaġina (komuni ħafna), sensittività eċċessiva u anafilassi (komuni), ħakk (komuni), pressjoni baxxa (komuni), ematokeżija (komuni), żieda fl-aspartate aminotransferase (komuni), alopeċja (komuni), u emorraġija ta’ wara l-proċedura (komuni) ġew irrappurtati b’mod aktar frekwenti meta mqabbla ma’ adulti ttrattati b’apixaban, iżda kienu fl-istess kategorija tal-frekwenza bħall-pazjenti pedjatriċi fil-fergħa tal-istandard tal-kura (SOC); l-unika eċċezzjoni kienet emorraġija mhux normali fil-vaġina, li ġiet irrappurtata bħala komuni fl-SOC. Fil-każijiet kollha barra każ wieħed, ġew irrappurtati żidiet fit-transaminase tal-fwied f’pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu kimoterapija fl-istess ħin għal tumur malinn sottostanti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar it-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ apixaban tista’ tirriżulta f’riskju akbar ta’ fsada. Fil-każ ta’ kumplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament għandhu jitwaqqaf u s-sors tal-fsada għandu jiġi investigat. Għandu jiġi kkunsidrat il-bidu ta’ trattament adegwat, eż. emostasi kirurġika, trasfużjoni ta’ plasma ffriżata friska jew l-għoti ta’ aġent għat-treġġigħ lura ta’ inibituri ta’ fattur Xa (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi kkontrollati, apixaban mogħti mill-ħalq f’individwi adulti b’saħħithom f’dożi sa 50 mg kuljum għal 3 sa 7 ijiem (25 mg darbtejn kuljum (bid) għal 7 ijiem jew 50 mg darba kuljum (od) għal 3 ijiem) ma kellu ebda reazzjoni avversa klinikament relevanti.

F’individwi adulti b’saħħithom, amministrazzjoni ta’ faħam attivat 2 u 6 sigħat wara l-inġestjoni ta’ doża ta’ 20 mg ta’ apixaban naqqas il-medja tal-AUC ta’ apixaban b’50% u 27% rispettivament, u ma kellu l-ebda impatt fuq is-Cmax. Il-*half-life* medja ta’ apixaban naqset minn 13.4 sigħat meta apixaban kien amministrat waħdu, għal 5.3 sigħat u 4.9 sigħat, rispettivament, meta faħam attivat kien amministrat 2 u 6 sigħat wara apixaban. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat jista’ jkun utli fl-immaniġġjar ta’ doża eċċessiva ta’ apixaban jew inġestjoni aċċidentali.

L-emodijaliżi naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’individwi b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), meta ngħatat mill-ħalq doża waħda ta’ apixaban 5 mg. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

Għal sitwazzjonijiet li fihom ikun meħtieġ it-treġġigħ lura ta’ antikoagulazzjoni minħabba periklu għall-ħajja jew fsada mhux ikkontrollata, huwa disponibbli aġent għat-treġġigħ lura ta’ inibituri ta’ fattur Xa (andexanet alfa) għall-adulti (ara sezzjoni 4.4). Tista’ wkoll tiġi kkunsidrata amministrazzjoni ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) fattur VIIa rikombinanti. It-treġġigħ lura tal-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban, kif indikat mill-bidliet fl-eżami tal-ġenerazzjoni tat-trombina, kien evidenti fi tmiem l-infużjoni u laħaq il-valuri tal-linja bażi fi żmien 4 sigħat wara l-bidu tal-infużjoni ta’ PCC b’4 fatturi ta’ 30 minuta f’individwi b’saħħithom. Madankollu, ma hemm ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex titreġġa’ lura l-fsada f’individwi li ngħataw apixaban. Bħalissa ma hemm ebda esperjenza bl-użu ta’ fattur VIIa rikombinanti f’individwi li jirċievu apixaban. Dożaġġ mill-ġdid ta’ fattur VIIa rikombinanti jista’ jitqies u jiġi titrat jiddependi fuq it-titjib tal-fsada.

Fil-popolazzjoni pedjatrika, mhuwiex stabbilit aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban (irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, jew l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti.

Skont id-disponibilita lokali, konsultazzjoni ma’ espert fuq il-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri.

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antitrombotiċi, inibituri tal-fattur dirett Xa, Kodiċi ATC: B01AF02

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Apixaban huwa inibitur tas-sit attiv selettiv ħafna u dirett, riversibbli, orali qawwi ta’ fattur Xa. Ma jeħtieġx antithrombin III għal attività antitrombotika. Apixaban jinibixi fattur Xa ħieles u marbut bl-għaqid, u l-attività ta’ prothrombinase. Apixaban ma għandu ebda effett dirett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda jinibixxi indirettament l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta minn thrombin. Billi jinibixxi l-fattur Xa, apixaban jimpedixxi l-ġenerazzjoni ta’ thrombin u l-iżvilupp ta’ thrombus. Studji prekliniċi ta’ apixaban f’mudelli ta’ annimali urew l-effikaċja antitrombotika fil-prevenzjoni ta’ trombożi arterjali u venuża f’dożi li ppreservaw l-emostażi.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban jirriflettu l-mekkaniżmu ta’ azzjoni (inibizzjoni FXa). B’konsegwenza tal-inibizzjoni ta’ FXa, apixaban itawwal it-testijiet tal-għaqid bħall-ħin protrombin (PT), INR u ħin tromboplastin parzjali attivat (activated partial thromboplastin time - aPTT). Fl-adulti, tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà. Mhumiex rakkomandati biex jivvalutaw l-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban. Fl-eżami tal-ġenerazzjoni tat-trombina, apixaban naqqas il-potenzjal tat-trombina endoġena, kejl tal-ġenerazzjoni tat-trombina fil-plażma tal-bniedem.

Apixaban juri wkoll attività kontra l-Fattur Xa kif inhu evidenti fl-attività tal-enzim tal-Fattur Xa f’kits kontra l-Fattur Xa kummerċjali multipli, madankollu, ir-riżultati huma differenti bejn kit u ieħor. Dejta minn studji kliniċi tal-adulti hija disponibbli biss għall-eżami kromoġeniku ta’ Rotachrom® Heparin. Attività kontra l-Fattur Xa tesebixxi relazzjoni lineari diretta mill-qrib ma’ konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban, li tilħaq valuri massimi fil-valur ta’ konċentrazzjonijiet massimi tal-plasma ta’ apixaban. Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u l-attività kontra l-Fattur Xa hija madwar lineari fuq medda wiesgħa tad-doża ta’ apixaban. Ir-riżultati mill-istudji pedjatriċi ta’ apixaban jindikaw li r-relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA hija konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti. Dan joffri appoġġ għall-mekkaniżmu ta’ azzjoni dokumentat ta’ apixaban bħala inibitur selettiv ta’ FXa.

It-Tabella 4 hawn taħt turi l-esponiment fi stat fiss u l-attività tal-anti-Fattur Xa mbassra għal kull indikazzjoni tal-adulti. F’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari li qed jieħdu apixaban għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku, ir-riżultati juru varjazzjoni inqas minn 1.7 darbiet fil-livelli ta peak-to trough. F'pazjenti li jieħdu apixaban għat-trattament ta’ DVT u PE jew u prevenzjoni ta' DVT rikorrenti u PE, ir-riżultati juru varjazzjoni inqas minn 2.2 darbiet fil-livelli peak-to-trough.

**Tabella 4: Esponiment fi stat fiss għal apixaban u attività tal-anti-Fattur Xa mbassra**

|  | Apix.  Cmax (ng/mL) | Apix.  Cmin (ng/mL) | Apix. anti-Fattur Xa attività massima (IU/mL) | Apix. anti-Fattur Xa attività minima (IU/mL) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Medjan [il-5 u l-95 perċentil] | | | |
| *Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku: NVAF* | | | | |
| 2.5 mg darbtejn kuljum\* | 123 [69, 221] | 79 [34, 162] | 1.8 [1.0, 3.3] | 1.2 [0.51, 2.4] |
| 5 mg darbtejn kuljum | 171 [91, 321] | 103 [41, 230] | 2.6 [1.4, 4.8] | 1.5 [0.61, 3.4] |
| *Trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT rikkorenti u PE (VTEt)* | | | | |
| 2.5 mg darbtejn kuljum | 67 [30, 153] | 32 [11, 90] | 1.0 [0.46, 2.5] | 0.49 [0.17, 1.4] |
| 5 mg darbtejn kuljum | 132 [59, 302] | 63 [22, 177] | 2.1 [0.91, 5.2] | 1.0 [0.33, 2.9] |
| 10 mg darbtejn kuljum | 251 [111, 572] | 120 [41, 335] | 4.2 [1.8, 10.8] | 1.9 [0.64, 5.8] |

\* Popolazzjoni aġġustata skont id-doża fuq bażi ta’ żewġ kriterji ta’ tnaqqis fid-doża minn 3 fl-istudju ARISTOTLE.

Għalkemm trattament b’apixaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, l-eżami anti-Fattur Xa kwantitattiv ikkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudji pedjatriċi dwar apixaban għamlu użu mill-assaġġ ta’ apixaban kontra l-Xa Likwidu STA®. Ir-riżultati minn dawn l-istudji jindikaw li r-relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u l-attività kontra l-Fattur Xa (AXA) hija konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti. Dan joffri appoġġ għall-mekkaniżmu ta’ azzjoni dokumentat ta’ apixaban bħala inibitur selettiv ta’ FXa.

Fil-livelli tal-piż minn 9 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185155, il-medja ġeometrika (%CV) tal-AXA minima u l-AXA massima varjaw bejn 27.1 (22.2) ng/mL u 71.9 (17.3) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) ta’ Cminss u Cmaxss ta’ 30.3 (22) ng/mL u 80.8 (16.8) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185362, il-medja ġeometrika (%CV) tal-AXA minima u l-AXA massima varjaw bejn 67.1 (30.2) ng/mL u 213 (41.7) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) ta’ Cminss u Cmaxss ta’ 71.3 (61.3) ng/mL u 230 (39.5) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185325, il-medja ġeometrika (%CV) tal-AXA minima u l-AXA massima varjaw bejn 47.1 (57.2) ng/mL u 146 (40.2) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) ta’ Cminss u Cmaxss ta’ 50 (54.5) ng/mL u 144 (36.9) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

L-esponiment fi stat fiss u l-attività kontra Fattur Xa mbassra għall-istudji pedjatriċi jissuġġerixxu li l-bidliet mill-ogħla punt sa dak l-aktar baxx fi stat fiss fil-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban u l-livelli AXA kienu madwar 3 darbiet (min, mass: 2.65‑3.22) fil-popolazzjoni globali.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’fibrilazzjoni atrijali mhux valvulari (NVAF)*

Total ta’ 23799 pazjent adult kienu magħżula b’ordni addoċċ fi program kliniku (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) inkluż 11927 magħżula b’ordni addoċċ għal apixaban. Il-programm huwa ddisinjat biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta’ apixaban għal prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju mhux valvulari (NVAF) u li għandhom wieħed jew aktar fatturi ta’ riskju addizzjonali, bħal:

* puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu ġraw qabel
* età ≥ 75 sena
* pressjoni għolja
* dijabete mellitus
* insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi ≥ II)

*L-istudju ARISTOTLE*

Fl-istudju ARISTOTLE, total ta’ 18201 pazjent adult kienu magħżula b’ordni addoċċ għal trattament *double-blind* b’apixaban 5 mg darbtejn kuljum (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f’pazjenti magħżula [4.7%], ara sezzjoni 4.2) jew warfarin (medda ta’ INR fil-mira 2.0-3.0). Il-pazjenti kienu esposti għas-sustanza attiva tal-istudju għal medja ta’ 20 xahar. L-età medja kienet 69.1 sena, r-riżultat medju ta’ CHADS2 kien 2.1 u 18.9% tal-pazjenti kellhom qabel puplesija jew TIA.

Fl-istudju, apixaban kiseb superjorità statistikament sinifikanti fil-punt tat-tmiem primarju tal-prevenzjoni ta’ puplesija (emorraġika jew iskemika) u emboliżmu sistemiku (ara Tabella 5) meta mqabbel ma’ warfarin.

**Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

|  | Apixaban  N=9,120  n (%/yr) | Warfarin  N=9,081  n (%/yr) | Proporzjon ta’ riskju (95% CI) | Valur p |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Puplesija jew emboliżmu sistemiku | 212 (1.27) | 265 (1.60) | 0.79 (0.66, 0.95) | 0.0114 |
| Puplesija |  |  |  |  |
| Iskemika jew mhux speċifika | 162 (0.97) | 175 (1.05) | 0.92 (0.74, 1.13) |  |
| Emorraġika | 40 (0.24) | 78 (0.47) | 0.51 (0.35, 0.75) |  |
| Emboliżmu sistemiku | 15 (0.09) | 17 (0.10) | 0.87 (0.44, 1.75) |  |

Għal pazjenti magħżula b’ordni addoċċ li ngħataw warfarin, il-persentaġġ medjan tal-ħin fil-medda terapewtika (TTR) (INR 2-3) kien 66%.

Apixaban wera tnaqqis ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku meta mqabbel ma’ warfarin fil-livelli differenti tat-TTR ċentrali; fl-ogħla kwartili tat-TTR skont iċ-ċentru, il-proporzjon ta’ riskju għal apixaban vs warfarin kien 0.73 (95% CI, 0.38, 1.40).

Punti tat-tmiem ewlenin sekondarji ta’ fsada maġġuri u mewt minn kull kawża kienu ttestjati fi strateġija ta’ ttestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel biex jikkontrolla l-iżball totali tat-tip 1 fil-prova. Superjorità statistikament sinifikanti kienet ukoll milħuqa fil-punti tat-tmiem ewlenin sekondarji kemm tal-fsada maġġuri u kif ukoll tal-mewt minn kull kawża (ara Tabella 6). B’titjib fil-monitoraġġ tal-INR, kien hemm tnaqqis fil-benefiċċji osservati ta’ apixaban meta mqabbla ma’ warfarin fir-rigward ta’ mewt minn kull kawża.

**Tabella 6: Punti tat-tmiem sekondarji f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

|  | **Apixaban**  **N = 9,088**  **n (%/sena)** | **Warfarin**  **N = 9,052**  **n (%/sena)** | **Proporzjon ta’ riskju (95% CI)** | **Valur p** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Riżultati ta’ fsada | | | | |
| Maġġuri\* | 327 (2.13) | 462 (3.09) | 0.69 (0.60, 0.80) | < 0.0001 |
| Fatali | 10 (0.06) | 37 (0.24) |  |  |
| Ġol-kranju | 52 (0.33) | 122 (0.80) |  |  |
| Maġġuri + CRNM† | 613 (4.07) | 877 (6.01) | 0.68 (0.61, 0.75) | < 0.0001 |
| Kollha | 2356 (18.1) | 3060 (25.8) | 0.71 (0.68, 0.75) | < 0.0001 |
| Punti tat-tmiem oħra | | | | |
| Mewt minn kull kawża | 603 (3.52) | 669 (3.94) | 0.89 (0.80, 1.00) | 0.0465 |
| Infart mijokardiku | 90 (0.53) | 102 (0.61) | 0.88 (0.66, 1.17) |  |

\* Fsada maġġuri definita skont il-kriterji tas-Soċjetà Internazzjonali tat-Trombożi u Emostasti (ISTH).

† Klinikament Rilevanti Mhux Maġġuri

Ir-rata totali tat-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi kienet 1.8% għal apixaban u 2.6% għal warfarin fl-istudju ARISTOTLE.

Ir-riżultati tal-effikaċja għal sottogruppi speċifikati minn qabel, inkluż ir-riżultat CHADS2, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliewi, puplesija jew TIA li ġraw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal-effikaċja primarja tal popolazzjoni totali studjata fil-prova.

L-inċidenza ta’ fsada maġġuri tal-ISTH gastrointestinali (inkluż il-parti ta’ fuq tal-GI, il-parti t’isfel tal-GI, u fsada fir-rektum) kienet 0.76%/sena b’apixaban u 0.86%/sena b’warfarin.

Ir-riżultati ta’ fsada maġġuri għal sottogruppi speċifikati minn qabel, inkluż ir-riżultat CHADS2, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliewi, puplesija jew TIA li ġraw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal popolazzjoni totali studjata fil-prova.

*L-istudju AVERROES*

Fl-istudju AVERROES, total ta’ 5598 pazjent adult ikkunsidrati mhux xierqa għal VKA mill-investigaturi kienu magħżula b’ordni addoċċ għat-trattament b’apixaban 5 mg darbtejn kuljum (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f’pazjenti magħżula [6.4%], ara sezzjoni 4.2) jew ASA. ASA ngħata darba kuljum b’doża ta’ 81 mg (64%), 162 (26.9%), 243 (2.1%), jew 324 mg (6.6%) bid-diskrezzjoni tal-investigatur. Pazjenti kienu esposti għas-sustanza attiva tal-istudju għal medja ta’ 14-il xahar. L-età medja kienet 69.9 sena, r-riżultat medju CHADS2 kien 2.0 u 13.6% tal-pazjenti kellhom puplesija jew TIA qabel.

Raġunijiet komuni għaliex il-pazjenti ma kienux xierqa għat-terapija VKA fl-istudju AVERROES jinkludu jekk ma setgħux/kien improbbabli li jinkisbu l-INRs fl-intervalli mitluba (42.6%), il-pazjent rrifjuta t-trattament b’VKA (37.4%), ir-riżultat CHADS2 =1 u t-tabib ma rrikomandax VKA (21.3%), il-pazjent ma setgħax jkun fdat li jimxi mal-istruzzjonijiet tal-prodott mediċinali VKA (15.0%), u diffikultà/diffikultà mistennija biex jkun ikkuntatjat il-pazjent f’każ ta’ bidla fid-doża urġenti (11.7%).

AVERROES kien imwaqqaf kmieni fuq bażi tar-rakkomandazzjoni tal-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta indipendenti minħabba evidenza ċara ta’ tnaqqis ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku bil-profil ta’ sigurtà aċċettabbli.

Ir-rata totali tat-twaqqif minħabba reazzjonijiet avversi kienet 1.5% għal apixaban u 1.3% għal ASA fl-istudju AVERROES.

Fl-istudju, apixaban kiseb superjorità statistikament sinifikanti fil-punt tat-tmiem primarju tal-prevenzjoni ta’ puplesija (emorraġika, iskemika jew mhux speċfika) u emboliżmu sistemiku (ara Tabella 7) meta mqabbel ma’ ASA.

**Tabella 7: Riżultati ewlenin tal-effikaċja f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

|  | Apixaban  N = 2,807  n (%/sena) | ASA  N = 2,791  n (%/sena) | Proporzjon ta’ riskju (95% CI) | Valur p |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Puplesija jew emboliżmu sistemiku \* | 51 (1.62) | 113 (3.63) | 0.45 (0.32, 0.62) | < 0.0001 |
| Puplesija |  |  |  |  |
| Iskemika jew mhux speċifika | 43 (1.37) | 97 (3.11) | 0.44 (0.31, 0.63) |  |
| Emorraġika | 6 (0.19) | 9 (0.28) | 0.67 (0.24, 1.88) |  |
| Emboliżmu sistemiku | 2 (0.06) | 13 (0.41) | 0.15 (0.03, 0.68) |  |
| Puplesija, emboliżmu sistemiku, MI, jew mewt vaskulari**\***† | 132 (4.21) | 197 (6.35) | 0.66 (0.53, 0.83) | 0.003 |
| Infart mijokardiku | 24 (0.76) | 28 (0.89) | 0.86 (0.50, 1.48) |  |
| Mewt vaskulari | 84 (2.65) | 96 (3.03) | 0.87 (0.65, 1.17) |  |
| Mewt minn kull kawża† | 111 (3.51) | 140 (4.42) | 0.79 (0.62, 1.02) | 0.068 |

\* Eżaminat bi strateġija ta’ ttestjar b’sekwenza ddisinjata biex tikkontrolla l-iżball totali tat-tip 1 fil-prova

† Punt tat-tmiem sekondarju.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċdenza ta’ fsada maġġuri bejn apixaban u ASA (ara Tabella 8).

**Tabella 8: Avvenimenti ta’ fsada f’pazjenti b’fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 2,798**  **n(%/sena)** | **ASA**  **N = 2,780**  **n (%/sena)** | **Proporzjon ta’ riskju (95% CI)** | **Valur p** |
| Maġġuri\* | 45 (1.41) | 29 (0.92) | 1.54 (0.96, 2.45) | 0.0716 |
| Fatali, n | 5 (0.16) | 5 (0.16) |  |  |
| Ġol-kranju, n | 11 (0.34) | 11 (0.35) |  |  |
| Maġġuri + CRNM† | 140 (4.46) | 101 (3.24) | 1.38 (1.07, 1.78) | 0.0144 |
| Kollha | 325 (10.85) | 250 (8.32) | 1.30 (1.10, 1.53) | 0.0017 |

\* Fsada maġġuri definita skont il-kriterji tas-Soċjetà Internazzjonali tat-Trombożi u Emostasti (ISTH).

† Klinikament Rilevanti Mhux Maġġuri

*Pazjenti b’NVAF flimkien ma’ ACS u/jew li se jsirilhom PCI*

AUGUSTUS, prova open-label, ikkontrollata, b’disinn fattorjali ta’ 2x2 fejn il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, irreġistrat 4614- il pazjent adult b’NVAF li kellhom ACS (43%) u/jew li sarilhom PCI (56%). Il-pazjenti kollha rċevew terapija fl-isfond b’inibitur ta’ P2Y12 (clopidogrel: 90.3%) li ġiet preskritta skont l-istandard lokali ta’ kura.

Il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali sa 14-il ġurnata wara l-ACS u/jew l-PCI biex jieħdu jew apixaban 5 mg darbtejn kuljum (2.5 mg darbtejn kuljum jekk issodisfaw tnejn jew aktar mill-kriterji għat-tnaqqis fid-doża, 4.2% rċevew doża aktar baxxa) jew VKA; inkella ASA (81 mg darba kuljum) jew plaċebo. L-età medja kienet ta’ 69.9 snin, 94% tal-pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali kellhom punteġġ ta’ CHA2DS2-VASc ta’ > 2, u 47% kellhom punteġġ ta’ HAS-BLED ta’ > 3. Għal pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali biex jieħdu VKA, il-proporzjon ta’ ħin fil-medda terapewtika (TTR, time in therapeutic range) (INR 2-3) kien 56%, b’32% tal-ħin taħt TTR u 12% ogħla minn TTR.

L-għan ewlieni ta’ AUGUSTUS kien li tevalwa s-sigurtà, b’punt aħħari primarju ta’ fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM. Fil-paragun bejn apixaban kontra VKA, il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM fix-xahar 6 seħħ f’241 (10.5%), u f’332 (14.7%) pazjent fil-parti tal-prova ta’ apixaban u fil-parti tal-prova ta’ VKA rispettivament (HR=0.69, 95% CI: 0.58, 0.82; p<0.0001 fuq żewġ naħat għal non-inferjorità u p<0.0001 għal superjorità). Għal VKA, analiżijiet addizzjonali permezz ta’ sottogruppi skont it-TTR urew li l-ogħla rata ta’ fsada ġiet assoċjata mal-iktar kwartili baxx tat-TTR. Ir-rata tal-fsada kienet simili bejn apixaban u l-ogħla kwartili tat-TTR.

Fil-paragun bejn ASA kontra plaċebo, il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM fix-xahar 6 seħħ f’367 (16.1%), u f’204 (9.0%) pazjent fil-parti tal-prova bl-ASA u fil-parti tal-prova bil-plaċebo rispettivament (HR=1.88, 95% CI: 1.58, 2.23; p<0.0001 fuq żewġ naħat).

F’pazjenti ttrattati b’apixaban, speċifikament, il-fsada maġġuri jew tat-tip CRNM seħħet f’157 (13.7%), u f’84 (7.4%) pazjent fil-parti tal-prova bl-ASA u fil-parti tal-prova bil-plaċebo rispettivament. Fil-pazjenti kkurati b’VKA, il-fsada maġġuri jew tat-tip CRNM seħħet f’208 (18.5%) u f’122 (10.8%) pazjent fil-parti tal-prova bl-ASA u fil-parti tal-prova bil-plaċebo rispettivament.

Effetti oħra tal-kura ġew evalwati bħala għan sekondarju tal-istudju, b’punti aħħarin komposti.

Fil-paragun ta’ apixaban kontra VKA, il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew dħul mill-ġdid fl-isptar seħħ f’541 (23.5%) u f’632 (27.4%) pazjent fil-parti tal-prova ta’ apixaban u dik ta’ VKA, rispettivament. Il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew avveniment iskemiku (puplesija, infart mijokardjali, trombożi tal-istent jew rivaskularizzazzjoni urġenti) seħħ f’170 (7.4%), u f’182 (7.9%) pazjent fil-parti tal-prova b’apixaban u f’dik ta’ VKA, rispettivament.

Fil-paragun bejn ASA kontra plaċebo, il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew dħul mill-ġdid fl-isptar seħħ f’604 (26.2%) u f’569 (24.7%) pazjent fil-parti tal-prova b’ASA u f’dik tal-plaċebo, rispettivament. Il-punt aħħari kompost ta’ mewt jew avveniment iskemiku (puplesija, infart mijokardjali, trombożi tal-istent jew rivaskularizzazzjoni urġenti) seħħ f’163 (7.1%), u 189 (8.2%) pazjent fil-parti tal-prova b’ASA u f’dik tal-plaċebo, rispettivament.

*Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni*

EMANATE, studju open-label, multiċentriku, irreġistra 1500 pazjent adult li jew qatt ma ħadu antikoagulanti orali jew li ġew ittrattati minn qabel f’inqas minn 48 siegħa, u li ġew skedati għal kardjoverżjoni għal NVAF. Il-pazjenti ntgħażlu *b’mod* *randomizzat* fi proporzjon ta’ 1:1 għal apixaban jew għall-eparina u/jew VKA għall-prevenzjoni ta’ avvenimenti kardjovaskulari. Il-kardjoverżjoni elettrika u/jew farmakoloġika seħħet wara tal-inqas 5 dożi ta’ 5 mg darbtejn kuljum ta’ apixaban (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f’pazjenti magħżula (ara sezzjoni 4.2)) jew tal-inqas sagħtejn wara doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg (jew doża qawwija tal-bidu ta’ 5 mg f’pazjenti magħżula (ara sezzjoni 4.2)) jekk kienet meħtieġa kardjoverżjoni aktar bikrija. Fil-grupp ta’ apixaban, 342 pazjent irċvew doża qawwija tal-bidu (331 pazjent irċivew id-doża ta’ 10 mg u 11-il pazjent irċivew id-doża ta’ 5 mg).

Ma kien hemm l-ebda puplesija (0%) fil-grupp ta’ apixaban (n= 753) u 6 (0.80%) puplesiji fil-grupp tal-eparina u/jew VKA (n = 747; RR 0.00, 95% CI 0.00, 0.64). Mewt minn kull kawża seħħet f’2 pazjenti (0.27%) fil-grupp ta’ apixaban u f’pazjent 1 (0.13%) fil-grupp tal-eparina u/jew VKA. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ emboliżmu sistemiku.

Seħħew avvenimenti ta’ fsada maġġuri u fsada CRNM fi 3 (0.41%) u 11 (1.50%)-il pazjent, rispettivament, fil-grupp ta’ apixaban, meta mqabbel ma’ 6 (0.83%) u 13 (1.80%)-il pazjent fil-grupp tal-eparina u/jew VKA.

Dan l-istudju esploratorju wera effikaċja u sigurtà komparabbli bejn il-gruppi ta’ kura b’apixaban u eparina u/jew VKA fl-ambjent tal-kardjoverżjoni.

*Trattament ta’ DVT, trattament ta’ PE u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt)*

Il-programm kliniku tal-adulti (AMPLIFY: apixaban kontra enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban kontra plaċebo) kien maħsub biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta’ apixaban għat-trattament ta’ DVT u/jew PE (AMPLIFY), u terapija estiża għall-prevenzjoni ta’ DVT u/jew PE rikorrenti wara minn 6 sa 12-il xahar ta’ trattament b’antikoagulanti għal DVT u/jew PE (AMPLIFY-EXT). Iż-żewġ studji kienu tat-tip fejn il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, grupp parallel, double-blind, provi multinazzjonali f’pazjenti b’DVT prossimali sintomatika jew PE sintomatika. Ir-riżultati kollha ewlenin tal-punti aħħarin tas-sigurtà u l-effikaċja ġew aġġudikati minn kumitat indipendenti blinded.

*L-istudju AMPLIFY*

Fl-istudju AMPLIFY, total ta’ 5,395 pazjent adult intgħażlu b’mod każwali għat-trattamentb’apixaban 10 mg darbtejn kuljum mill-ħalq għal 7 ijiem segwit minn apixaban 5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq għal 6 xhur, jew enoxaparin 1 mg/kg darbtejn kuljum taħt il-ġilda għal mill-inqas 5 ijiem (sa INR⯏ 2) u warfarin (medda ta’ mira INR ta’ 2.0-3.0) mill-ħalq għal 6 xhur.

L-età medja kienet ta’ 56.9 snin u 89.8% tal-pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali kellhom avvenimenti VTE mhux ipprovokati.

Għal pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali għal warfarin, il-perċentwali medja taż-żmien fil-medda terapewtika (INR 2.0-3.0) kien ta’ 60.9%. Apixaban wera tnaqqis fl-imwiet relatati ma’ VTE sintomatika rikorrenti jew VTE fuq il-livelli kollha differenti ta’ center TTR; fl-ogħla quartile ta’ TTR skont center, ir-riskju relattiv għal apixaban kontra enoxaparin/warfarin kien ta’ 0.79 (95% CI, 0.39, 1.61).

Fl-istudju, intwera li apixaban kien mhux inferjuri għal enoxaparin/warfarin fil-punt aħħari primarju kombinat ta’ VTE sintomatika rikorrenti aġġudikata (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt relatata ma’ VTE (ara Tabella 9).

**Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Apixaban  N=2,609  n (%) | Enoxaparin/Warfarin  N=2,635  n (%) | Riskju relattiv  (95% CI) |
| VTE jew mewt relatata ma’ VTE | 59 (2.3) | 71 (2.7) | 0.84 (0.60, 1.18)\* |
| DVT | 20 (0.7) | 33 (1.2) |  |
| PE | 27 (1.0) | 23 (0.9) |  |
| Mewt relatata ma’ VTE | 12 (0.4) | 15 (0.6) |  |
| VTE jew mewt mill-kawżi kollha | 84 (3.2) | 104 (4.0) | 0.82 (0.61, 1.08) |
| VTE jew mewt relatata ma’ CV | 61 (2.3) | 77 (2.9) | 0.80 (0.57, 1.11) |
| VTE, mewt relatata ma’ VTE, jew ħruġ ta’ demm maġġuri | 73 (2.8) | 118 (4.5) | 0.62 (0.47, 0.83) |

\* Mhux inferjuri meta mqabbel ma’ enoxaparin/warfarin (valur p < 0.0001)

L-effikaċja ta’ apixaban fit-trattament inizjali ta’ VTE kienet konsistenti bejn pazjenti li kienu kkurati għal PE [Riskju Relattiv 0.9; 95% CI (0.5, 1.6)] jew DVT [Riskju Relattiv 0.8; 95% CI (0.5, 1.3)]. L-effikaċja fost is-sottogruppi, li tinkludi l-età, is-sess tal-persuna, l-indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI), il-funzjoni tal-kliewi, il-grad ta’ indiċi PE, il-post tal-embolu DVT, u l-użu fil-passat ta’ heparin parenterali, kienet ġeneralment konsistenti.

Il-punt aħħari tas-sigurtà primarja kien ħruġ ta’ demm maġġuri. Fl-istudju, apixaban kien statistikament superjuri għal enoxaparin/warfarin fil-punt aħħari tas-sigurtà primarja [Riskju Relattiv 0.31, 95% intervall ta’ kunfidenza (0.17, 0.55), Valur p < 0.0001] (ara Tabella 10).

**Tabella 10: Riżultati tal-ħruġ ta’ demm fl-istudju AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2,676  n (%) | Enoxaparin/  Warfarin  N=2,689  n (%) | Riskju relattiv  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| Maġġuri | 15 (0.6) | 49 (1.8) | 0.31 (0.17, 0.55) |
| Maġġuri + CRNM | 115 (4.3) | 261 (9.7) | 0.44 (0.36, 0.55) |
| Minuri | 313 (11.7) | 505 (18.8) | 0.62 (0.54, 0.70) |
| Kollha | 402 (15.0) | 676 (25.1) | 0.59 (0.53, 0.66) |

Il-ħruġ ta’ demm maġġuri aġġudikat u l-ħruġ ta’ demm CRNM fi kwalunkwe sit anatomiku kienu ġeneralment iktar baxxi fil-grupp ta’ apixaban meta mqabbla mal-grupp ta’ enoxaparin/warfarin. Ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħħ f’6 (0.2%) pazjenti kkurati b’apixaban u fi 17-il (0.6%) pazjent kkurati b’enoxaparin/warfarin.

*L-istudju AMPLIFY-EXT*

Fl-istudju AMPLIFY-EXT, total ta’ 2,482 pazjent adult intgħażlu b’mod każwali għat-trattament b’apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq, apixaban 5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq, jew plaċebo għal 12-il xahar wara li temmew trattament inizjali b’antikoagulanti li dam minn 6 sa 12-il xahar. Minn dawn, 836 pazjent (33.7%) ipparteċipaw fl-istudju AMPLIFY qabel ma rreġistraw fl-istudju AMPLIFY-EXT. L-età medja kienet ta’ 56.7 snin u 91.7% tal-pazjenti li ntgħażlu b’mod każwali kellhom avvenimenti VTE mhux ipprovokati.

Fl-istudju, iż-żewġ dożi ta’ apixaban kienu statistikament superjuri għal plaċebo fil-punt aħħari primarju ta’ VTE sintomatika, rikorrenti (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt mill-kawżi kollha (ara Tabella 11).

**Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY-EXT**

|  | Apixaban | Apixaban | Placebo | Riskju relattiv (95% CI) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2.5 mg  (N=840) | 5.0 mg  (N=813) | (N=829) | Apix 2.5 mg  kontra plaċebo | Apix 5.0 mg  kontra plaċebo |
|  | n (%) | | |  |  |
| VTE rikorrenti jew mewt mill-kawżi kollha | 19 (2.3) | 14 (1.7) | 77 (9.3) | 0.24  (0.15, 0.40)¥ | 0.19  (0.11, 0.33)¥ |
| DVT\* | 6 (0.7) | 7 (0.9) | 53 (6.4) |  |  |
| PE\* | 7 (0.8) | 4 (0.5) | 13 (1.6) |  |  |
| Mewt mill-kawżi kollha | 6 (0.7) | 3 (0.4) | 11 (1.3) |  |  |
| VTE rikorrenti jew mewt relatata ma’ VTE | 14 (1.7) | 14 (1.7) | 73 (8.8) | 0.19  (0.11, 0.33) | 0.20  (0.11, 0.34) |
| VTE rikorrenti jew mewt relatata ma’ CV | 14 (1.7) | 14 (1.7) | 76 (9.2) | 0.18  (0.10, 0.32) | 0.19  (0.11, 0.33) |
| DVT mhux fatali† | 6 (0.7) | 8 (1.0) | 53 (6.4) | 0.11  (0.05, 0.26) | 0.15  (0.07, 0.32) |
| PE mhux fatali† | 8 (1.0) | 4 (0.5) | 15 (1.8) | 0.51  (0.22, 1.21) | 0.27  (0.09, 0.80) |
| Mewt relatata ma’ VTE | 2 (0.2) | 3 (0.4) | 7 (0.8) | 0.28  (0.06, 1.37) | 0.45  (0.12, 1.71) |

¥ valur p < 0.0001

\* Għal pazjenti b’iktar minn avveniment wieħed li jikkontribwixxi għall-punt aħħari kompost, l-ewwel avveniment biss ġie rrappurtat (eż. jekk individwu kellu kemm DVT u mbagħad PE, id-DVT biss ġiet irrappurtata)

† Persuni individwali seta’ jkollhom iktar minn avveniment wieħed u jkunu rrappreżentati fiż-żewġ klassifikazzjonijiet

L-effikaċja ta’ apixaban għal prevenzjoni ta’ rikorrenza ta’ VTE inżammet fis-sottogruppi kolha, li jinkludu l-età, is-sess tal-persuna, il-BMI, u l-funzjoni tal-kliewi.

Il-punt aħħari tas-sigurtà primarja kien ħruġ ta’ demm maġġuri matul il-perjodu tat-trattament. Fl-istudju, l-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri għaż-żewġ dożi ta’ apixaban ma kinitx statistikament differenti mill-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri + CRNM, minuri, u l-ħruġ ta’ demm kollu bejn il-gruppi ta’ trattamentta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum u tal-plaċebo (ara Tabella 12).

**Tabella 12: Riżultati tal-ħruġ ta’ demm fl-istudju AMPLIFY-EXT**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Apixaban | Apixaban | Plaċebo | Riskju relattiv (95% CI) | |
|  | **2.5 mg**  (N=840) | **5.0 mg**  (N=811) | (N=826) | **Apix 2.5 mg**  kontra plaċebo | **Apix 5.0 mg**  kontra plaċebo |
|  |  | n (%) |  |  |  |
| Maġġuri | 2 (0.2) | 1 (0.1) | 4 (0.5) | 0.49  (0.09, 2.64) | 0.25  (0.03, 2.24) |
| Maġġuri + CRNM | 27 (3.2) | 35 (4.3) | 22 (2.7) | 1.20  (0.69, 2.10) | 1.62  (0.96, 2.73) |
| Minuri | 75 (8.9) | 98 (12.1) | 58 (7.0) | 1.26  (0.91, 1.75) | 1.70  (1.25, 2.31) |
| Kollha | 94 (11.2) | 121 (14.9) | 74 (9.0) | 1.24  (0.93, 1.65) | 1.65  (1.26, 2.16) |

Ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħħ f’pazjent 1 (0.1%) ikkurat b’apixaban bid-doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum, fl-ebda pazjent fid-doża ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum, u f’pazjent 1 (0.1%) ikkurat bi plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

*Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn* *18‑il sena*

L-Istudju CV185325 kien studju b’ħafna ċentri, open‑label, ikkontrollat b’mod attiv, randomizzat ta’ apixaban għat-trattament ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi. Dan l-istudju deskrittiv dwar l-effikaċja u s-sigurtà kien jinkludi 217‑il pazjent pedjatriku li kienu jeħtieġu trattament ta’ antikoagulazzjoni għal VTE u għall-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti; 137 pazjent fil-grupp ta’ età 1 (12 sa < 18‑il sena), 44 pazjent fil-grupp ta’ età 2 (sentejn sa < 12‑il sena), 32 pazjent fil-grupp ta’ età 3 (28 jum sa < sentejn) u 4 pazjenti fil-grupp ta’ età 4 (mit-twelid sa < 28 jum). L-indiċi tal-VTE ġie kkonfermat b’immaġni, u ġie aġġudikat b’mod indipendenti. Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti ġew ittrattati b’antikoagulazzjoni SOC sa 14-il jum (it-tul medju (SD) tat-trattament b’antikoagulazzjoni SOC qabel il-bidu tal-medikazzjoni tal-istudju kien ta’ 4.8 (2.5) jiem, u 92.3% tal-pazjenti bdew ≤ 7 ijiem). Il-pazjenti ġew randomizzati skont proporzjon ta’ 2:1 għal formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban (dożi aġġustati għall-piż ekwivalenti għal doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg BID għal 7 ijiem segwiti minn 5 mg BID f’adulti) jew SOC. Għal pazjenti minn età ta’ sentejn sa < 18 ‑il sena, l-SOC kienet tinkludi eparini ta’ piż molekulari baxx (LMWH), eparini mhux frazzjonati (UFH) jew antagonisti tal-vitamina K (VKA). Għal pazjenti minn età ta’ 28 jum sa < sentejn, l-SOC se tkun limitata għall-eparini (UFH jew LMWH). Il-fażi ewlenija tat-trattament damet 42 sa 84 jum għal pazjenti ta’ < sentejn, u 84 jum f’individwi ta’ > sentejn. Individwi minn età ta’ 28 jum sa < 18-il sena li ġew randomizzati biex jirċievu apixaban kellhom l-għażla li jkomplu t-trattament b’apixaban għal 6 sa 12-il ġimgħa addizzjonali fil-fażi ta’ estensjoni.

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien il-kompost tal-VTE rikorrenti kollha bis-sintomi u mingħajr sintomi, aġġudikata u kkonfermata permezz ta’ immaġni, u mewt relatata ma’ VTE. L-ebda pazjent fil-gruppi ta’ trattament ma kellu mewt relatata ma’ VTE. Total ta’ 4 (2.8%) pazjenti fil-grupp ta’ apixaban u 2 (2.8%) pazjenti fil-grupp tal-SOC kellhom mill-inqas avveniment wieħed ta’ VTE rikorrenti bis-sintomi jew mingħajr sintomi aġġudikat.

It-tul ta’ żmien medjan ta’ esponiment f’143 pazjent ittrattati fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 84.0 jum. L-esponiment qabeż l-84 jum f’67 (46.9%) mill-pazjenti. Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ kompost ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri u CRNM deher f’2 (1.4%) pazjenti li kienu qed jieħdu apixaban kontra pazjent wieħed (1.4%) tal-grupp SOC, b’RR ta’ 0.99 (95% CI 0.1;10.8). Fil-każijiet kollha dan kien jikkonċerna ħruġ ta’ demm CRNM. Ġie rrappurtat ħruġ ta’ demm minuri f’51 (35.7%) pazjent fil-grupp ta’ apixaban u 21 (29.6%) pazjent fil-grupp SOC, b’RR ta’ 1.19 (95% CI 0.8; 1.8).

Ħruġ ta’ demm maġġuri kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew aktar mill-kriterji li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm fatali; (ii) ħruġ ta’ demm klinikament ċar assoċjat ma’ tnaqqis fl-Hgb ta’ mill-inqas 20 g/L (2 g/dL) f’perjodu ta’ 24 siegħa; (iii) ħruġ ta’ demm li kien retroperitoneali, pulmonari, intrakranjali,jew inkella li jinvolvi s-sistema nervuża ċentrali; u (iv) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent kirurġiku f’sala tal-operazzjonijiet (inkluż radjoloġija ta’ intervent).

Ħruġ ta’ demm CRNM kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew it-tnejn li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm ċar li għalih jingħata prodott tad-demm, u li ma huwiex direttament attribwibbli għall-kundizzjoni medika sottostanti tal-individwu u (ii) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent mediku jew kirurġiku biex tiġi rrestawrata l-emostasi, għajr f’sala tal-operazzjonijiet.

Ħruġ ta’ demm minuri kien definit bħala kwalunkwe evidenza ċara jew makroskopika ta’ ħruġ ta’ demm li ma tissodisfax il-kriterji ta’ hawn fuq jew għal ħruġ ta’ demm maġġuri jew għal ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti. Ħruġ ta’ demm mestrwali, kien ikklassifikat bħala avveniment ta' ħruġ ta’ demm minuri għajr ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti.

Fi 53 pazjent li daħlu fil-fażi ta’ estensjoni u ġew ittrattati b’apixaban, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ VTE rikorrenti bis-sintomi u mingħajr sintomi jew mortalità relatata ma’ VTE. L-ebda pazjent fil-fażi ta’ estensjoni ma esperjenza avveniment ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri jew CRNM aġġudikat. Tmien (8/53; 15.1%) pazjenti fil-fażi ta’ estensjoni esperjenzaw avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm minuri.

Kien hemm 3 imwiet fil-grupp ta’ apixaban u mewta waħda fil-grupp tal-SOC, li kollha kemm huma ġew ivvalutati mill-investigatur bħala mwiet mhux marbuta mat-trattament. L-ebda waħda minn dawn l-imwiet ma kienet minħabba VTE jew avveniment ta’ ħruġ ta’ demm, skont l-aġġudikazzjoni li saret mill-kumitat indipendenti tal-aġġudikazzjoni tal-avvenimenti.

Il-bażi tad-*data* tas-sigurtà għal apixaban f’pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq l-Istudju CV185325 għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti, issupplimentat bl-istudju PREVAPIX-ALL u l-istudju SAXOPHONE fil-profilassi primarja ta’ VTE, u l-istudju ta’doża waħda CV185118. Din tinkludi 970 pazjent pedjatriku, li 568 minnhom irċevew apixaban.

M’hemm l-ebda indikazzjoni pedjatrika awtorizzata għall-profilassi primarja ta’ VTE.

*Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi b’lewkimja limfoblastika akuta jew limfoma limfoblastika (ALL, LL,* acute lymphoblastic leukaemia,lymphoblastic lymphoma*)*

Fl-istudju PREVAPIX-ALL, total ta’ 512-il pazjent b’età ta’ ≥ 1 sa < 18 b’ALL jew LL li kienet għadha kif ġiet iddijanjostikata, li kienu fuq kimoterapija ta’ induzzjoni li tinkludi asparaginase permezz ta’ apparat ġewwa l-ġisem ta’ aċċess għall-vina ċentrali, ġew randomizzati fi proporzjon ta’ 1:1 għal tromboprofilassi open-label b’apixaban jew l-istandard tal-kura (mingħajr antikoagulazzjoni sistemika). Apixaban ingħata skont kors b’doża fissa skont livelli differenti tal-piż tal-ġisem iddisinjat biex jipproduċi esponimenti komparabbli ma’ dawk osservati f’adulti li rċevew 2.5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 13). Apixaban kien ipprovdut bħala pillola ta’ 2.5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul medjan tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 25 jum.

**Tabella 13: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju PREVAPIX-ALL**

| **Medda tal-Piż** | **Skeda tad-doża** |
| --- | --- |
| 6 sa < 10.5 kg | 0.5 mg darbtejn kuljum |
| 10.5 sa < 18 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 2.5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt ta’ tmiem primarju tal-effikaċja kien kompost ta’ trombożi tal-vini profondi, emboliżmu pulmonari, u trombożi tas-sinus tal-vini ċerebrali mhux fatali, sintomatiċi u asintomatiċi aġġudikati, u mewt relatat ma’ tromboemboliżmu venuż. L-inċidenza tal-punt ta’ tmiem primarju tal-effikaċja kienet 31 (12.1%) fil-grupp ta’ apixaban meta mqabbla ma’ 45 (17.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. It-tnaqqis fir-riskju relattiv ma laħaqx livell ta’ sinifikanza.

Il-punti ta’ tmiem tas-sigurtà ġew aġġudikati skont il-kriterji tal-ISTH. Il-punt ta’ tmiem primarju tas-sigurtà, fsada maġġuri, seħħ f’0.8% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ trattament. Fsada CRNM seħħet fi 11‑il pazjent (4.3%) fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 pazjenti (1.2%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-avveniment ta’ fsada CRNM l-aktar komuni li kkontribwixxa għad-differenza fit-trattament kien epistassi ta’ intensità minn ħafifa sa moderata. Avvenimenti ta’ fsada minuri seħħew f’37 pazjent fil-grupp ta’ apixaban (14.5%) u f’20 pazjent (7.8%) fil-grupp tal-istandard tal-kura.

*Prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu (TE,* thromboembolism*) f’pazjenti pedjatriċi b’mard tal-qalb konġenitali jew akkwistat*

SAXOPHONE kien studju komparattiv, multiċentriku u open-label randomizzat fi proporzjon ta’ 2:1 b’pazjenti b’età minn 28 jum sa < 18-il sena b’mard tal-qalb konġenitali jew akkwistat li kienu jeħtieġu antikoagulazzjoni. Il-pazjenti rċevew jew tromboprofilassi b’apixaban jew dik tal-istandard tal-kura b’antagonist tal-vitamina K jew eparina ta’ piż molekulari baxx. Apixaban ingħata skont kors b’doża fissa skont livelli differenti tal-piż tal-ġisem iddisinjat biex jipproduċi esponimenti komparabbli ma’ dawk osservati f’adulti li rċevew doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 14). Apixaban kien ipprovdut bħala pillola ta’ 5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul medju tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 331 jum.

**Tabella 14: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju SAXOPHONE**

| **Medda tal-Piż** | **Skeda tad-doża** |
| --- | --- |
| 6 sa < 9 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 9 sa < 12 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 12 sa < 18 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 3 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 4 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt ta’ tmiem primarju tas-sigurtà, kompost ta’ fsada maġġuri u CRNM ddefinita skont l-ISTH aġġudikata, seħħ f’pazjent 1 (0.8%) minn 126 fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 pazjenti (4.8%) minn 62 fil-grupp tal-istandard tal-kura. Il-punti ta’ tmiem sekondarji tas-sigurtà ta’ CRNM maġġuri aġġudikata u tal-avvenimenti kollha ta’ fsada kellhom inċidenza simili bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-punt ta’ tmiem sekondarju tas-sigurtà ta’ twaqqif tal-mediċina minħabba avveniment avvers, intollerabbiltà, jew fsada kien irrappurtat f’7 (5.6%) individwi fil-grupp ta’ apixaban u f’individwu 1 (1.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-ebda pazjent fl-ebda grupp tat-trattament ma esperjenza avveniment tromboemboliku. Ma ġewx irrappurtati imwiet fl-ebda grupp tat-trattament.

Dan l-istudju ġie ddisinjat b’mod prospettiv għal effikaċja u sigurtà deskrittivi minħabba l-inċidenza baxxa mistennija ta’ avvenimenti ta’ TE u fsada f’din il-popolazzjoni. Minħabba l-inċidenza baxxa ta’ TE osservata f’dan l-istudju, ma setgħet tiġi stabbilita l-ebda evalwazzjoni definittiva tar-riskju u l-benefiċċji.

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini iddifferiet l-obbligi li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji għat-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż b’ Eliquis f’wieħed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Fl-adulti, il-bijodisponibbiltà assoluta ta’ apixaban hija ta’ madwar 50% għal dożi sa 10 mg. Apixaban jiġi assorbit malajr b’konċentrazzjonijiet massimi (Cmax) li jidhru 3 sa 4 sigħat wara li tittieħed il-pillola. It-teħid mal-ikel ma jaffettwax apixaban AUC jew Cmax fid-doża ta’ 10 mg. Apixaban jista’ jittieħed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

Apixaban juri farmakokinetiċi lineari b’żidiet proporzjonali tad-doża fl-espożizzjoni għal dożi orali ta mhux aktar minn 10 mg. F’dożi ta’ ⯏ 25 mg apixaban juri assorbiment limitat ta’ dissoluzzjoni b’bijodisponibbiltà mnaqqsa. Il-parametri ta’ espożizzjoni ta’ Apixaban juru varjabbiltà baxxa għal moderata riflessa minn varjabbiltà fi ħdan is-suġġett u bejn is-suġġetti ta’ ~20% CV u ~30% CV, rispettivament.

Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg sospiżi f’30 mL ilma, l-espożizzjoni kienet paragunabbli għal espożizzjoni wara l-għoti mill-ħalq ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg ma’ 30 g polpa tat-tuffieħ, is-Cmax u l-AUC kienu 21% u 16% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. It-tnaqqis fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Wara l-għoti ta’ pillola mfarrka ta’ 5 mg ta’ apixaban sospiża f’60 mL G5W u mogħtija permezz ta’ tubu nażogastriku, l-espożizzjoni kienet simili għall-esposizzjoni osservata fi studji kliniċi oħrajn li kienu jinvolvu individwi b’saħħithom li kienu qed jingħataw doża ta’ pilllola waħda ta’ 5 mg ta’ apixaban.

Fid-dawl tal-profil farmakokinetiku prevedibli, proporzjonali mad-doża prevedibbli ta’ apixaban, ir-riżultati tal-biodisponibbiltà mill-istudji li saru huma applikabbli għal dożi aktar baxxi ta’ apixaban.

Popolazzjoni pedjatrika

Apixaban jiġi assorbit malajr u jilħaq il-konċentrazzjoni massima (Cmax) madwar sagħtejn wara l-għoti ta’ doża waħda.

Distribuzzjoni

Fl-adulti, l-irbit tal-proteini tal-plasma fil-bnedmin huwa madwar 87%. Il-volum ta’ distribuzzjoni (Vss) huwa madwar 21 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Apixaban għandu aktar minn rotta ta’ eliminazzjoni waħda. Mid-doża ta’ apixaban mogħtija fl-adulti, madwar 25% ġiet irkuprata bħala metaboliti, bil-maġġoranza rkuprata fl-ippurgar. Fl-adulti, l-eliminazzjoni renali ta’ apixaban ammontat għal madwar 27% tal-eliminazzjoni totali. Kontribuzzjonijiet addizzjonali mill-eskrezzjoni intestinali biljari u diretta ġew osservati fi studji kliniċi u mhux kliniċi, rispettivament.

Fl-adulti, apixaban għandu eliminazzjoni totali ta’ madwar 3.3 L/h u *half-life* ta’ madwar 12-il siegħa.

F’pazjenti pedjatriċi, apixaban għandu eliminazzjoni totali apparenti ta’ madwar 3.0 L/h.

O-demethylation u hydroxylation fil-moiety ta’ 3-oxopiperidinyl huma s-siti maġġuri ta’ bijotrasformazzjoni. Apixaban jiġi metabolizzat prinċipalment permezz ta’ CYP3A4/5 b’kontribuzzjonijiet minuri minn CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, u 2J2. Apixaban mhux mibdul huwa l-komponent maġġuri relatat mas-sustanza attiva fil-plasma tal-bniedem mingħajr ebda metabolit attiv li jiċċirkola preżenti. Apixaban huwa substrat ta’ proteini tat-trasport, P-gp u l-proteina ta’ reżistenza ta’ kanċer tas-sider (BCRP).

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-irbit mal-proteini fil-plażma ta’ apixaban li hija speċifika għall-popolazzjoni pedjatrika.

Anzjani

Pazjenti anzjani (aktar minn 65 sena) urew konċentrazzjonijiet ogħla ta’ plasma minn pazjenti iżgħar fl-età, filwaqt li valuri tal-AUC medji kienu bejn wieħed u ieħor 32% ogħla u ma kien hemm l-ebda differenza fis-Cmax.

Indeboliment tal-kliewi

Ma kien hemm ebda impatt ta’ funzjoni renali indebolita fuq il-konċentrazzjoni massima ta’ apixaban. Kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta’ apixaban korrelatata ma’ tnaqqis fil-funzjoni renali, kif ivvalutat permezz tal-eliminazzjoni tal-kreatinina mkejla. F’individwi b’indeboliment renali ħafif (eliminazzjoni tal-kreatinina 51 – 80 ml/min), moderat (eliminazzjoni tal-kreatinina 30 – 50 ml/min) u sever (eliminazzjoni tal-kreatinina15 – 29 ml/min), il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban (AUC) żdiedet b’16, 29, u 44% rispettivament, meta mqabbel ma’ individwi b’eliminazzjoni tal-kreatinina normali. Indeboliment renali ma kellu ebda effett evidenti fuq ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u attività kontra l-Fattur Xa.

F’suġġetti b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), l-AUC ta’ apixaban żdiedet b’36% meta ngħatat doża waħda ta’ apixaban 5 mg eżatt wara l-emodijaliżi, meta mqabbla ma’ dik osservata f’suġġetti b’funzjoni normali tal-kliewi. L-emodijaliżi, mibdija sagħtejn wara l-amministrazzjoni ta’ doża waħda ta’ apixaban 5 mg, naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’dawn is-suġġetti b’ESRD, li tikkorrispondi għal tneħħija ta’ apixaban ta’ 18 mL/min bid-dijaliżi. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban .

F’pazjenti pedjatriċi ta’ età ta’ ≥ sentejn, indeboliment tal-kliewi sever huwa definit bħala rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ta’ inqas minn 30 mL/min/1.73 m2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA*, body surface area*). Fl-Istudju CV185325, f’pazjenti ta’ età inqas minn sentejn, il-limiti li jiddefinixxu indeboliment tal-kliewi sever skont is-sess u l-età ta’ wara t-twelid huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 15 hawn taħt; kull wieħed jikkorrispondi għal eGFR ta’ < 30 mL/min/1.73 m2 tal-BSA għal pazjenti ta’ età ta’ ≥ sentejn.

**Tabella 15: Limiti tal-eliġibilità tal-eGFR għall-istudju CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Età ta’ wara t-twelid (sess)** | **Firxa ta’ referenza tal-GFR (mL/min/1.73 m2)** | **Limitu tal-eliġibbiltà għall-eGFR\*** |
| Ġimgħa 1(irġiel u nisa) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 ġimgħat (irġiel u nisa) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 ġimgħat sa < sentejn (irġiel u nisa) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12-il sena (irġiel u nisa) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17-il sena (irġiel) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17-il sena (nisa) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Il-limitu tal-eliġibbiltà għall-parteċipazzjoni fl-istudju CV185325, fejn ir-rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ġiet ikkalkulata skont l-ekwazzjoni bedtime Schwartz aġġornata (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Dan il-limitu skont il-protokoll kien jikkorrispondi għall-eGFR li taħtha pazjent prospettiv kien ikkunsidrat li kellu “funzjoni tal-kliewi inadegwata” li pprekludiet il-parteċipazzjoni fl-Istudju CV185325. Kull limitu ġie definit bħala eGFR ta’ < 30% ta’ devjazzjoni standard (SD) waħda taħt il-firxa ta’ referenza tal-GFR għall-età u s-sess. Il-valuri ta’ limitu għal pazjenti ta’ età ta’ < sentejn jikkorrispondu għal eGFR ta’ < 30 mL/min/1.73 m2, id-definizzjoni konvenzjonali ta’ insuffiċjenza severa tal-kliewi f’pazjenti ta’ età ta’ > sentejn. | | |

Pazjenti pedjatriċi b’rati ta’ filtrazzjoni glomerulari ta’ ≤ 55 mL/min/1.73 m2 ma pparteċipawx fl-Istudju CV185325, għalkemm dawk b’livelli ħfief għal moderati ta’ indeboliment tal-kliewi (eGFR ta’ ≥ 30 sa < 60 mL/min/1.73 m2 tal-BSA) kienu eliġibbli. Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata fil-pazjenti pedjatriċi kollha ttrattati b’apixaban, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Fi studju li jqabbel 8 suġġetti b’indeboliment tal-fwied ħafif, *Child-Pugh A score* 5 (n = 6) u *score* 6 (n = 2), u 8 suġġetti b’indeboliment tal-fwied moderat, *Child Pugh B score* 7 (n = 6) u *score* 8 (n = 2), ma’ 16-il suġġett ta’ kontroll b’saħħithom, il-farmakokinetiċi u l-farmakodinamiċi ta’ doża waħdanija ta’ apixaban 5 mg ma nbidlux f’suġġetti b’indeboliment tal-fwied. Tibdiliet f’attività anti-Fattur Xa u INR kienu komparabbli bejn suġġetti b’indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat u suġġetti b’saħħithom.

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Sess

L-espożizzjoni għal apixaban kienet madwar 18% ogħla fin-nisa milli kienet fl-irġiel.

Id-differenzi bejn is-sessi fil-proprjetajiet farmakodinamiċi ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Oriġini etnika u razza

Ir-riżultati tul l-istudji ta’ fażi I ma urew ebda differenza li tintgħaraf fil-farmakokinetiċi ta’ apixaban bejn suġġetti Bojod/Kawkażi, Asjatiċi u Suwed/Afrikani Amerikani. Sejbiet minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti li rċevew apixaban kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati ta’ fażi I.

Id-differenzi fil-proprjetajiet farmakokinetiċi marbuta mal-oriġini etnika u r-razza ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Piż tal-ġisem

Meta mqabbel ma’ espożizzjoni ta’ apixaban f’suġġetti b’piż tal-ġisem ta’ 65 sa 85 kg, piż tal-ġisem > 120 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% espożizzjoni aktar baxxa u piż tal-ġisem < 50 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% espożizzjoni ogħla.

L-għoti ta’ apixaban lil pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Fl-adulti, ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u l-bosta punti ta’ tmiem PD (attività kontra l-Fattur Xa [AXA], INR, PT, aPTT) ġiet evalwata wara għoti ta’ firxa wiesgħa ta’ dożi (0.5 – 50 mg). Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta’ apixaban u l-attività ta’ anti-Fattur Xa kienet deskritta l-aħjar b’mudell lineari. Ir-relazzjoni PK/PD osservata f’pazjenti li rċevew apixaban kienet konsistenti ma’ dik stabbilita f’suġġetti b’saħħithom.

B’mod simili, ir-riżultati mill-valutazzjoni PK/PD pedjatrika ta’ apixaban jindikaw relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA. Dan huwa konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta’ kanċer, fertilità u l-iżvilupp embrijo-fetali u tossiċtà ġovanili, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-akbar effetti osservati fl-istudji ta’ tossiċità ripetuta kienu dawk relatati mal-azzjoni farmakodinamika ta’ apixaban fuq il-paramteri ta’ koagulazzjoni tad-demm. Fl-istudji tat-tossiċità, instabet ftit jew ebda żieda fit-tendenza tal-fsada. Madankollu, minħabba li dan jista’ jkun dovut għal sensittività iktar baxxa tal-ispeċi mhux kliniċi meta mqabbla mal-umani, dan ir-riżultat għandu jiġi interpretat b’attenzjoni meta jiġi estrapolat għall-bniedem.

Fil-ħalib tal-far, instab proporzjon għoli ta’ ħalib għal plażma materna (Cmax ta’ madwar 8, AUC ta’ madwar 30), possibilment minħabba trasport attiv għal ġol-ħalib.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi**

Qalba tal-pillola

Lactose

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium

Sodium laurilsulfate

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita tal-pillola

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin

Iron oxide red (E172)

**6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f’dan il-każ

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folji tal-Alu‑PVC/PVdC. Pakketti tal-kartun li fihom 14, 20, 28, 56, 60, 168 u 200 pillola miksija b’rita.

Folji ta’ doża waħda mtaqqbin tal-Alu‑PVC/PVdC ta’ 100x1 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. DATA TA’ L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA’ L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta’ Mejju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta’ Jannar 2021

**10. DATA TA’ META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċnali tinsab fuq is-sit elettroniku ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu)

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 0.15 mg granuli f’kapsuli għall-ftuħ

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kapsula fiha 0.15 mg apixaban

Eċċipjent(i) b’effett magħruf

Kull kapsula ta’ 0.15 mg fiha sa 124 mg ta’ sucrose.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Granuli f’kapsuli għall-ftuħ.

Il-granuli huma ta’ kulur abjad għal abjad jagħti fl-isfar. Huma pprovduti f’kapsula iebsa b’korp trasparenti u għatu isfar opak, li għandhom jinfetħu qabel l-għoti.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18-il sena.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

*Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi li jiżnu 4 kg <* *5 kg*

It-trattament b’apixaban għal pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18-il sena għandu jinbeda wara mill-inqas 5 ijiem ta’ terapija inizjali ta’ antikoagulazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija bbażata fuq il-piż tal-pazjent kif jidher f’Tabella 1. Id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-livell tal-piż hekk kif it-trattament jipprogressa. Għal pazjenti li jiżnu ≥ 35 kg, il-pilloli miksijin b’rita ta’ Eliquis 2.5 mg u 5 mg jistgħu jingħataw darbtejn kuljum, diment li ma tinqabiżx id-doża massima ta’ kuljum. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ ta’ Eliquis 2.5 mg u 5 mg pilloli miksijin b’rita.

Għall-piż mhux elenkat fit-tabella tad-dożaġġ, ma tista’ tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

**Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi, skont il-piż f’kg**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Jiem 1‑7 | | Jum 8 u lil hinn | |
| Għamliet farmaċewtiċi | Piż tal-ġisem (kg) | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| Granuli f’kapsuli għall-ftuħ  0.15 mg | 4 sa < 5 | 0.6 mg darbtejn kuljum | 1.2 mg | 0.3 mg darbtejn kuljum | 0.6 mg |
| Granuli miksijin f’qartas  0.5 mg, 1.5 mg, 2.0 mg | 5 sa < 6 | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg | 0.5 mg darbtejn kuljum | 1 mg |
| 6 sa < 9 | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg |
| 9 sa < 12 | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg | 1.5 mg darbtejn kuljum | 3 mg |
| 12 sa < 18 | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg |
| 18 sa < 25 | 6 mg darbtejn kuljum | 12 mg | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg |
| 25 sa < 35 | 8 mg darbtejn kuljum | 16 mg | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg |
| Pilloli miksijin b’rita  2.5 mg u 5.0 mg | ≥ 35 | 10 mg darbtejn kuljum | 20 mg | 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |

Abbażi tal-linji gwida tat-trattament ta’ VTE fil-popolazzjoni pedjatrika, it-tul ta’ żmien tat-terapija globali għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta’ ħruġ ta’ demm (ara sezzjoni 4.4).

*Doża maqbuża*

Doża ta’ filgħodu maqbuża għandha tittieħed immedjatament meta tiġi nnutata, u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija. Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija, il-pazjent m’għandux jieħu żewġ dożi l-għada filgħodu. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid tad-doża regolari ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

*Tibdil fit-trattament*

Tibdil fit-trattament minn antikoagulanti parenterali għal Eliquis (u *viċi‑versa*) jista’ jsir fid-doża skedata li jkun imiss (ara sezzjoni 4.5). Dawn il-prodotti mediċinali m’għandhomx jingħataw fl-istess ħin.

*Tibdil minn terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) għal Eliquis*

Meta fil-pazjenti t-terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) tinbidel għal Eliquis, il-warfarin jew terapija b’VKA oħra għandhom jitwaqqfu u Eliquis għandu jinbeda meta l-proporzjoni normalizzat internazzjonali (INR, *international normalised ratio*) ikun < 2.

*Tibdil minn Eliquis għal terapija b’VKA*

M’hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriċi.

Meta fil-pazjenti jkun hemm tibdil fit-trattament minn Eliquis għal terapija b’VKA, l-amministrazzjoni ta’ Eliquis għandha titkompla għal mill-inqas jumejn wara li tinbeda t-terapija b’VKA. Wara jumejn ta’ amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA, għandu jinkiseb INR qabel ma ssir id-doża skedata ta’ Eliquis li jkun imiss. L-amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA għandha titkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.

*Indeboliment tal-kliewi*

*Pazjenti adulti*

F’pazjenti adulti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw:

* għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp), għat-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), ma hemmx bżonn ta’ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2).
* għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, tnaqqis fid-doża huwa meħtieġ (ara s-subintestatura hawn fuq dwar it-Tnaqqis fid-doża). Fin-nuqqas ta’ kriteriji oħra għal tnaqqis fid-doża (età, piż tal-ġisem), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

F’pazjenti adulti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15‑29 mL/min) ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2):

* għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa (VTEp), għat-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela;
* għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, il-pazjenti għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum.

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemm ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2), m’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-fwied*

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Eliquis huwa kontraindikat f’pazjenti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4. u 5.2).

Għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti b’livelli ta’ enzimi tal-fwied alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevati ta’ > 2 x ULN jew total ta’ bilirubin ta’ ≥ 1.5 x ULN ma kinux inklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, Eliquis għandu jintuża b’kawtela f’din il-poplazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Qabel ma jinbeda Eliquis, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

*Piż tal-ġisem*

L-għoti pedjatriku ta’ apixaban huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż (ara sezzjonijiet 4.2).

*Sess*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis f’pazjenti pedjatriċi mill-età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena ma ġewx determinati f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti. M’hemm l-ebda *data* disponibbli fit-trabi tat-twelid u għal indikazzjonijiet oħra (ara wkoll sezzjoni 5.1). Għalhekk, Eliquis mhuwiex rakkomandat għall-użu fi trabi tat-twelid u f’pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis fi tfal u adolexxenti taħt it-18‑il sena għadhom ma ġewx determinati għall-indikazzjoni tal-prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu. *Data* disponibbli dwar il-prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Użu orali

Kull kapsula għall-ftuħ hija għall-użu ta’ darba biss.

Il-kapsula għall-ftuħ M’GĦANDHIEX tinbela’. Il-kapsula għandha tinfetaħ u l-kontenut kollu għandu jitraxxax fil-likwidu u jingħata. Il-granuli ta’ Eliquis għandhom jitħalltu jew mal-ilma jew mat-trab tal-ħalib għat-trabi kif deskritt fl-istruzzjonijiet għall-użu (IFU). It-taħlita likwida għandha tingħata fi żmien sagħtejn minn meta tiġi ppreparata. Inkella, għal pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu, it-taħlita likwida tista’ tingħata permezz ta’ tubu tal-gastrostomija u tubu nażogastriku.

Istruzzjonijiet dettaljati għall-użu ta’ dan il-prodott mediċinali huma pprovduti fl-istruzzjonijiet għall-użu.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Fsada attiva klinikament sinifikanti.
* Mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 5.2).
* Leżjoni jew kundizzjoni jekk ikunu kkunsidrati bħala fatturi ta’ riskju sinifikanti ta’ ħruġ maġġuri ta’ demm. Dan jista’ jinkludi ulċerazzjoni gastro‑intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta’ neoplażmi malinni b’riskju għoli ta’ fsada, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurġija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew kirurġija oftalmoloġika, emorraġija intrakranjali reċenti, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, anewriżmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intraċerebrali.
* It-trattament fl-istess ħin bi kwalunkwe mediċina oħra li traqqaq id-demm, eż., eparina mhux frazzjonata (UFH), eparini b’piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, eċċ.) ħlief f’ċirkustanzi speċifiċi meta tinbidel it-terapija bl-antikoagulanti (ara sezzjoni 4.2), meta l-UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex iżżomm kateter venuż ċentrali jew arterjali miftuħ jew meta l-UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Riskju ta’ emorraġija

Bħal kull antikoagulant ieħor, pazjenti li qegħdin jieħdu apixaban għandhom jiġu osservati b’attenzjoni għal sinjali ta’ fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b’kawtela f’kundizzjonijiet b’riskju miżjud ta’ emorraġija. L-għoti ta’ apixaban għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.9).

Għalkemm it-trattament b’apixaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, assaġġ kontra l-Fattur Xa kwantitattiv u kkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza (ara sezzjoni 5.1).

Aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban huwa disponibbli għall-adulti. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma ġewx determinati f’pazjenti pedjatriċi (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti. Madankollu, m’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex jitreġġa’ lura l-ħruġ ta’ demm f’pazjenti pedjatriċi u adulti li ngħataw apixaban.

Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw l-emostasi

Minħabba żieda fir-riskju ta’ fsada, it-trattament flimkien ma’ kwalunkwe antikoagulant ieħor huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta’ apixaban flimkien ma’ sustanzi kontra l-plejtlits iżid ir-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jiġu ttrattati b’mod konkomitanti b’inibituri selettivi ta’ assorbiment mill-ġdid tas-serotonina (SSRIs) jew inibituri ta’ assorbiment mill-ġdid tas-serotonina norepinefrina (SNRIs), jew mediċini anti‑infjammatorji mingħajr sterojdi (NSAIDs), inkluż acetylsalicylic acid.

Wara operazzjoni, mhuwiex rakkomandat li inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban (ara sezzjoni 4.5).

F’pazjenti b’fibrillazzjoni atrijali u kundizzjonijiet li jeħtieġu terapija waħda jew żewġ terapiji kontra l-plejtlits, għandha ssir eżaminazzjoni b’kawtela għal benefiċċji potenzjali kontra r-riskji potenzjali qabel tingħata din it-terapija flimkien ma’ apixaban.

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Pazjenti b’valvolu prostetiku tal-qalb

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’valvoli prostetiċi tal-qalb; għalhekk, l-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat.

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b’azzjoni diretta (DOACs), inkluż apixaban, mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta’ trombożi u li għandhom dijanjożi tas-sindrome antifosfolipid. B’mod partikolari, għal pazjenti li huma pożittivi għal tliet fatturi differenti (għal antikoagulanti ta’ lupus, antikorpi ta’ antikardjolipin u antikorpi ta’ kontra l-beta 2-glikoproteina I), it-trattament b’DOACs jista’ jiġi assoċjat ma’ rati miżjuda ta’ avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbel mat-terapija b’antagonist ta’ vitamina K.

Kirurġija u proċeduri invażivi

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 48 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju moderat jew għoli ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn il-probabilità ta’ fsada klinikament sinifikanti ma tistax tiġi eskluża jew fejn ir-riskju ta’ fsada mhuwiex aċċettabbli.

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju baxx ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn kwalunkwe tip ta’ fsada li sseħħ hija mistennija li tkun minima, mhux kritika fis-sit fejn isseħħ jew ikkontrollata faċilment.

Jekk il-kirurġija jew proċeduri invażivi ma jkunux jistgħu jiġu posposti, għandha tintuża kawtela xierqa, u ż-żieda fir-riskju ta’ fsada għandha tiġi kkunsidrata. Ir-riskju ta’ fsada għandu jitqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti, u jekk emostasi adegwata tkun stabbilita, apixaban għandu jerġa’ jinbeda mill-aktar fis possibli wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku (għall-kardjoverżjoni ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali, m’hemmx bżonn li t-trattament b’apixaban jiġi interrott (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.5).

Twaqqif temporanju

Twaqqif ta’ antikoagulanti, inkluż apixaban, għal fsada attiva, kirurġija elettiva, jew proċeduri invażivi jista’ jżid ir-riskju ta’ trombożi fil-pazjenti. Twaqqif tat-terapija għal perjodu ta’ żmien għandu jkun evitat u jekk l-antikoagulazzjoni b’apixaban għandha titwaqqaf b’mod temporanju għal xi raġuni, it-terapija għandha terġa’ tinbeda mill-aktar fis possibli.

Anesteżija spinali/epidurali jew titqib

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-ħin ta’ meta għandu jitqiegħed jew jitneħħa l-kateter newrassjali f’pazjenti pedjatriċi waqt li jkunu qed jieħdu apixaban. F’każijiet bħal dawn, apixaban għandu jitwaqqaf u għandu jiġi kkunsidrat antikoagulant parenterali b’azzjoni qasira.

Meta tintuża anesteżija newrassjali (anesteżija spinali/epidurali) jew ikun hemm titqib spinali/epidurali, pazjenti ttrattati b’sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta’ kumplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f’riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew spinali li tista’ twassal għal paraliżi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta’ dawn l-avvenimenti jista’ jiżdied bl-użu wara l-kirurġija ta’ kateters epidurali tat-tip ‘indwelling’ jew l-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Kateters epidurali jew intratekali tat-tip ‘indwelling’ għandhom jitneħħew mill-inqas 5 sigħat qabel l-ewwel doża ta’ apixaban. Ir-riskju jista’ jiżdied ukoll b’titqib epidurali jew spinali trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta’ spiss għal sinjali u sintomi ta’ indeboliment newroloġiku (eż., tnemnim jew dgħufija tas-saqajn, tal-imsaren jew disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi nnotat kompromess newroloġiku, ikun hemm bżonn ta’ dijanjożi u ta’ trattament urġenti. Qabel intervent newrassjali, it-tabib għandu jqis il-benefiċċju potenzjali kontra r-riskju f’pazjenti li qed jieħdu l-antikoagulanti jew f’pazjenti li se jieħdu l-antikoagulanti għal tromboprofilassi.

M’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ apixaban ma’ kateters intratekali jew epidurali tat-tip ‘indwelling’. F’każ li jkun hemm bżonn ta’ dan, u abbażi tal-karatteristiċi tal-PK ġenerali ta’ apixaban, għandu jkun hemm intervall ta’ 20‑30 siegħa (jiġifieri, darbtejn il-half‑life) bejn l-aħħar doża ta’ apixaban u t-tneħħija tal-kateter, u mill-inqas doża waħda m’għandhiex tittieħed qabel it-tneħħija tal-kateter. Id-doża li jmiss ta’ apixaban tista’ tingħata mill-anqas 5 sigħat wara t-tneħħija tal-kateter. Bħal kull prodott mediċinali antikoagulant ġdid, l-esperjenza b’imblokk newrassjali hija limitata u. għalhekk hija rakkomandata attenzjoni estrema meta jintuża apixaban meta jkun hemm imblokk newrassjali.

Pazjenti b’PE emodinamikament instabbli jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Apixaban mhuwiex rakkomandat bħala alternattiva għal eparina mhux frazzjonata f’pazjenti b’emboliżmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari billi s-sigurtà u l-effikaċja ta’ apixaban ma ġewx stabbiliti f’dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Pazjenti b’kanċer attiv

Pazjenti b’kanċer attiv jistgħu jkunu f’riskju għoli kemm ta’ tromboemboliżmu venuż kif ukoll ta’ avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm. Meta apixaban jiġi kkunsidrat għat-trattament ta’ DVT jew ta’ PE f’pazjenti bil-kanċer, għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji kontra r-riskji (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi

*Pazjenti pedjatriċi*

Pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-kliewi sever ma ġewx studjati u għalhekk m’għandhomx jirċievu apixaban (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

*Pazjenti adulti*

*Data* klinika limitata tindika li l-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma jiżdiedu f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) li jista’ jwassal għal żieda fir-riskju ta’ fsada. Għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp), it-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u l-prevenzjoni ta’ DVT u ta’ PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, pazjenti b’indeboliment tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min), u pazjenti bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjati mal-età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg għandhom jirċievu doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemm ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Piż tal-ġisem

Fl-adulti, piż tal-ġisem baxx (< 60 kg) jista’jżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b’indeboliment tal-fwied

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Apixaban huwa kontraindikat f’pazjenti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b’enzimi tal-fwied għoljin ALT/AST > 2 x ULN jew bilirubin totali ta’ ≥ 1.5 x ULN ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, apixaban għandu jintuża b’kawtela f’din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Qabel ma’ jingħata apixaban, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Interazzjoni ma’ inibituri kemm ta’ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) kif ukoll ta’ P‑glycoprotein (P‑gp)

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP 3A4 kif ukoll ta’ P‑gp (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, bħal azole‑antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir). Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-esponiment għal apixaban b’darbtejn iktar (ara sezzjoni 4.5), jew b’iktar fil-preżenza ta’ fatturi addizzjonali li jżidu l-esponiment għal apixaban (eż., indeboliment renali sever).

Interazzjoni ma’ indutturi kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp

L-użu konkomittanti ta’ apixaban ma’ indutturi ta’ CYP3A4 u P‑gp b’saħħithom (eż., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal għal tnaqqis ta’ ~50% fl-espożizzjoni għal apixaban. Fi studju kliniku f’pazjenti b’fibrillazzjoni atrijali, ġie osservat tnaqqis fl-effikaċja u żieda fir-riskju ta’ fsada meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ indutturi b’saħħithom ta’ CYP3A4 u P‑gp meta mqabbel mal-għoti ta’ apixaban waħdu.

F’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjoni 4.5):

- għat-trattament ta’ VTE, apixaban m’għandux jintuża għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa.

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp (ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija ta’ ksur tal-ġenbejn

Apixaban ma ġiex studjat fi studji kliniċi f’pazjenti li ssirilhom kirurġija

wara ksur tal-ġenbejn sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà f’dawn il-pazjenti. Għalhekk, mhuwiex rakkomandat f’dawn il-pazjenti.

Parametri tal-laboratorju

It-testijiet ta’ tgħaqid tad-demm [eż., il-ħin għal prothrombin (PT), l-INR, u l-ħin għal tromboplastina parzjali attivat (aPTT)] huma affetwati mil-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ apixaban. It-tibdiliet osservati fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm bid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà (ara sezzjoni 5.1).

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Eliquis fih sucrose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose‑galactose jew nuqqas ta’ sucrase‑isomaltase m’għandhomx jieħdu din il-mediċina.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettqux studji ta’ interazzjoni f’pazjenti pedjatriċi. Id-*data* ta’ interazzjoni msemmija hawn taħt inkisbet fl-adulti u t-twissijiet f’sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta’ CYP3A4 u P‑gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u ketoconazole (400 mg darba kuljum), inibitur b’saħħtu kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, wassal għal żieda ta’ darbtejn fl-AUC medja ta’ apixaban u żieda ta’ 1.6 darba fis-Cmax medju ta’ apixaban.

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomittanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, bħal azole‑antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir) (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li mhumiex ikkunsidrati inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, (eż., amiodarone, clarithromycin, diltiazem, fluconazole, naproxen, quinidine, verapamil) huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plażma sa ċertu punt. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal apixaban meta jingħata fl-istess ħin ma’ sustanzi li mhumiex inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp. Pereżempju, diltiazem (360 mg darba kuljum), meqjus bħala inibitur ta’ CYP3A4 moderat u inibitur ta’ P‑gp dgħajjef, wassal għal żieda ta’ 1.4 darbiet fl-AUC medja ta’ apixaban u żieda ta’ 1.3 darbiet fis-Cmax. Naproxen (500 mg, doża waħda), inibitur ta’ P‑gp iżda mhux inibitur ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.5 u ta’ 1.6 darbiet fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. Clarithromycin (500 mg, darbtejn kuljum), inibitur ta’ P‑gp u inibitur b’saħħtu ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.6 darbiet u ta’ 1.3 darbiet fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament.

Indutturi ta’ CYP3A4 u P‑gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u rifampicin, induttur b’saħħtu kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, wassal għal tnaqqis ta’ madwar 54% u 42% fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. L-użu ta’ apixaban flimkien ma’ indutturi oħrajn b’saħħtihom ta’ CYP3A4 u P‑gp (eż., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal ukoll għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma. Ebda aġġustament tad-doża għal apixaban ma huwa meħtieġ matul trattament fl-istess ħin ma’ prodotti mediċinali bħal dawn, madankollu, f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, apixaban għandu jintuża b’kawtela għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti.

Apixaban mhuwiex rakkomandat għat-trattament ta’ DVT u PE f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti, inibituri ta’ aggregazzjoni tal-plejtlits, SSRIs/SNRIs u NSAIDs

Minħabba riskju miżjud ta’ fsada, it-trattament flimkien ma’ kwalunkwe antikoagulant ieħor huwa kontraindikat ħlief taħt ċirkostanzi speċifiċi ta’ qlib ta’ terapija bl-antikoagulanti, meta l-UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex jinżamm miftuħ kateter venuż ċentrali jew arterjali jew meta l-UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ma kinux evidenti meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ ASA 325 mg darba kuljum.

Apixaban, meta ngħata fl-istess ħin ma’ clopidogrel (75 mg darba kuljum), bil-kombinazzjoni ta’ clopidogrel 75 mg u ASA 162 mg darba kuljum, jew ma’ prasugrel (60 mg segwit minn 10 mg darba kuljum) fl-istudji ta’ Fażi I, ma weriex żieda relevanti fil-ħin ta’ fsada tat-template, jew aktar inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, meta mqabbel ma’ amministrazzjoni tas-sustanzi kontra l-plejtlits mingħajr apixaban. Iż-żidiet fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm (PT, INR, u aPTT) kienu konsistenti mal-effetti ta’ apixaban waħdu.

Naproxen (500 mg), inibitur ta’ P‑gp, wassal għal żieda ta’ 1.5 darbiet u ta’ 1.6 darbiet fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. Ġew osservati żidiet korrispondenti fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm għal apixaban. Ebda tibdil ma ġie osservat fl-effett ta’ naproxen fuq aggregazzjoni tal-plejtlits indotta minn arachidonic acid u ebda prolungament klinikament relevanti ta’ ħin ta’ fsada ma ġie osservat wara għoti konkomittanti ta’ apixaban u naproxen.

Minkejja dawn is-sejbiet, jista’ jkun hemm individwi b’rispons farmakodinamiku iktar qawwi meta s-sustanzi kontra l-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban. Apixaban għandu jintuża b’kawtela meta jingħata flimkien ma’ SSRIs/SNRIs, NSAIDs, ASA u/jew inibituri ta’ P2Y12 għaliex dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata għall-għoti flimkien ma’ inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (bħal antagonisti għar-riċetturi GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran jew sulfinpyrazone) jew sustanzi trombolitiċi. Peress li dawn is-sustanzi jżidu r-riskju ta’ fsada, l-għoti ta’ dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma’ apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Terapiji konkomittanti oħrajn

Ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika klinikament sinifikanti ma ġiet osservata meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ atenolol jew ma’ famotidine. L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban 10 mg ma’ atenolol 100 mg ma kellux effett klinikament relevanti fuq il-farmakokinetiċi ta’ apixaban. Wara l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali flimkien, l-AUC u s-Cmax medji ta’ apixaban kienu 15% u 18% inqas milli meta ngħataw waħidhom. L-għoti ta’ apixaban 10 mg ma’ famotidine 40 mg ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew is-Cmax ta’ apixaban.

Effett ta’ apixaban fuq prodotti mediċinali oħra

Studji ta’ apixaban *in vitro* ma wrew ebda effett inibitorju fuq l-attività ta’ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 jew CYP3A4 (IC50 > 45 µM) u effett inibitorju dgħajjef fuq l-attività ta’ CYP2C19 (IC50 > 20 µM) f’konċentrazzjonijiet li huma ferm ikbar mill-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plażma osservati fil-pazjenti. Apixaban ma induċiex lil CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 f’konċentrazzjoni sa 20 µM. Għalhekk, apixaban mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni metabolika ta’ prodotti mediċinali ko‑amministrati li huma metabolizzati minn dawn l-enzimi. Apixaban mhuwiex inibitur sinifikanti ta’ P‑gp.

Fi studji mwettqa f’individwi b’saħħithom, kif deskritt hawn taħt, apixaban ma bidilx b’mod sinifikanti l-farmakokinetika ta’ digoxin, naproxen, jew atenolol.

*Digoxin*

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban (20 mg darba kuljum) u digoxin (0.25 mg darba kuljum), substrat ta’ P‑gp, ma affettwax l-AUC jew is-Cmax ta’ digoxin. Għalhekk, apixaban ma jimpedixxix it-trasport tas-substrat medjat ta’ P‑gp.

*Naproxen*

L-għoti fl-istess ħin ta’ doża waħda ta’ apixaban (10 mg) u naproxen (500 mg), NSAID użat b’mod komuni, ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew is-Cmax ta’ naproxen.

*Atenolol*

L-għoti fl-istess ħin ta’ doża waħda ta’ apixaban (10 mg) u atenolol (100 mg), imblokkatur tal-beta komuni, ma bidilx il-farmakokinetika ta’ atenolol.

Faħam attivat

Amministrazzjoni ta’ faħam attivat tnaqqas l-esponiment ta’ apixaban (ara sezzjoni 4.9).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqux studji ta’ interazzjoni f’pazjenti pedjatriċi. Id-*data* ta’ interazzjoni msemmija hawn fuq inkisbet f’adulti u t-twissijiet f’sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx *data* dwar l-użu ta’ apixaban f’nisa tqal. Studji f’annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bћala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax apixaban waqt it-tqala.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk apixaban jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta’ apixaban fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju gћat-tarbija li qed tiġi mredda’ ma jistax jiġi eskluż.

Gћandha tittieћed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigћ jew twaqqafx it-trattament b’apixaban, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament gћall-mara.

Fertilità

Studji f’annimali li ngħataw apixaban ma wrew ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Eliquis m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*Popolazzjoni adulta*

Apixaban ġie investigat f’iktar minn 7 studji kliniċi ta’ Fażi III li kienu jinkludu iktar minn 21 000 pazjent: iktar minn 5 000 pazjent fi studji dwar VTEp, iktar minn 11 000 pazjent fi studji dwar NVAF u iktar minn 4 000 pazjent fi studji dwar it-trattament ta’ VTE (VTEt), għal medja ta’ esponiment totali ta’ 20 jum, 1.7 snin u 221 jum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi komuni kienu emorraġija, kontużjoni, epistassi, u ematoma (ara Tabella 2 għall-profil u l-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi skont l-indikazzjoni).

Fl-istudji dwar VTEp, b’kollox, 11% tal-pazjenti ttrattati b’apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum kellhom reazzjonijiet avversi. L-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 10% fl-istudji dwar apixaban kontra enoxaparin.

Fl-istudji dwar NVAF, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 24.3% fl-istudju dwar apixaban kontra warfarin u ta’ 9.6% fl-istudju dwar apixaban kontra acetylsalicylic acid. Fl-istudju dwar apixaban kontra warfarin, l-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri ISTH (li jinkludi n-naħa ta’ fuq tal-GI, il-parti t’isfel tal-GI, u ħruġ ta’ demm mir-rektum) b’apixaban kienet ta’ 0.76%/sena. L-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm intraokulari maġġuri ISTH b’apixaban kienet ta’ 0.18%/sena.

Fl-istudji dwar VTEt, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 15.6% fl-istudju dwar apixaban kontra enoxaparin/warfarin u ta’ 13.3% fl-istudju dwar apixaban kontra plaċebo (ara sezzjoni 5.1).

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 2 turi r-reazzjonijiet avversi elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponnibli) fl-adulti għal VTEp, NVAF u VTEt u f’pazjenti pedjatriċi mill-età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena għal VTEt u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati f’Tabella 2 għal pazjenti pedjatriċi ttieħdu minn studju CV185325, fejn dawn irċevew apixaban għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

**Tabella 2: Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi**

| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp)** | **Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’NVAF, b’fattur ta’ riskju wieħed jew aktar (NVAF)** | **Trattament ta’ DVT u PE, u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt) f’pazjenti adulti** | **Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa inqas minn 18‑il sena** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika* | | | | |
| Anemija | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Tromboċitopenija | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fis-sistema immunitarja* | | | | |
| Sensittività eċċessiva, edema allerġika u Anafilassi | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni‡ |
| Prurite | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni\* | Komuni |
| Anġjoedema | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema nervuża* | | | | |
| Emorraġija fil-moħħ† | Mhux magħruf | Mhux komuni | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi fl-għajnejn* | | | | |
| Emorraġija fl-għajnejn (inkluża emorraġija konġuntivali) | Rari | Komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi vaskulari* | | | | |
| Emorraġija, ematoma | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Pressjoni baxxa (inkluża pressjoni proċedurali baxxa) | Mhux komuni | Komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija ġol-addome | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* | | | | |
| Epistassi | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Emoptisi | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-passaġġ respiratorju | Mhux magħruf | Rari | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi gastro-intestinali* | | | | |
| Nawsja | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija gastro-intestinali | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-murliti | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-ħalq | Mhux magħruf | Mhux komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Ematokeżija | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija fir-rektum, ħruġ ta’ demm fil-ħanek | Rari | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija retroperitonali | Mhux magħruf | Rari | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-fwied u fil-marrara* | | | | |
| Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demm, żieda fil-livell ta’ bilirubin fid-demm | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Żieda fil-gamma-glutamyltransferase | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Żieda fl-alanine aminotransferase | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda* | | | | |
| Raxx tal-ġilda | Mhux magħruf | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| Alopeċja | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Eritema multiforme | Mhux magħruf | Rari ħafna | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| Vaskulite fil-ġilda | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi* | | | | |
| Emorraġija fil-muskoli | Rari | Rari | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja* | | | | |
| Ematurja | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Nefropatija relatata mal-antikoagulanti | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider* | | | | |
| Emorraġija mhux normali fil-vaġina, emorraġija uroġenitali | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni ħafna§ |
| *Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata* | | | | |
| Fsada fis-sit tal-applikazzjoni | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Investigazzjonijiet* | | | | |
| Demm pożittiv okkult | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura* | | | | |
| Kontużjoni | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija ta’ wara l-proċedura (inklużi ematoma ta’ wara l-proċedura, emorraġija tal-ferita, ematoma fis-sit tat-titqib tal-vina/arterja u emorraġija fis-sit tal-kateter), tnixxija minn ferita, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni (inkluża ematoma fis-sit tal-inċiżjoni), emorraġija operattiva | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija trawmatika | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |

\* Ma kienx hemm okkorrenzi ta’ ħakk ġeneralizzat f’CV185057 (prevenzjoni fit-tul ta’ VTE).

† It-terminu “Emorraġija fil-moħħ” jiġbor fih l-emorraġiji intrakranjali u intraspinali kollha (jiġifieri, puplesija emorraġika jew emorraġiji putameni, ċerebellari, intraventrikulari jew subdurali).

‡ Din tinkludi reazzjoni anafilattika, sensittività eċċessiva għall-mediċina, u sensittività eċċessiva.

§ Tinkludi ħruġ ta’ demm mestrwali qawwi, ħruġ ta’ demm bejn iċ-ċikli mestrwali, u emorraġija fil-vaġina.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà ta’ apixaban ġiet investigata fi studji kliniċi, wieħed ta’ Fażi I u 3 ta’ Fażi II/III, li kienu jinkludu 970 pazjent. Minn dawn, 568 irċevew doża waħda jew aktar ta’ apixaban għal medja ta’ esponiment totali ta’ 1, 24, 331 u 80 jum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti rċevew dożi aġġustati skont il-piż ta’ formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban.

B’mod globali, il-profil tas-sigurtà ta’ apixaban f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa < 18‑il sena kien simili għal dak fl-adulti u kien ġeneralment konsistenti fil-gruppi ta’ età pedjatriċi differenti.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni f’pazjenti pedjatriċi kienu epistassi, u emorraġija mhux normali fil-vaġina (ara Tabella 2 għall-profil tar-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi skont l-indikazzjoni).

F’pazjenti pedjatriċi, l-epistassi (komuni ħafna), l-emorraġija mhux normali fil-vaġina (komuni ħafna), is-sensittività eċċessiva u l-anafilassi (komuni), il-ħakk (komuni), il-pressjoni baxxa (komuni), l-ematokeżija (komuni), iż-żieda fl-aspartate aminotransferase (komuni), l-alopeċja (komuni), u l-emorraġija ta’ wara l-proċedura (komuni) ġew irrappurtati b’mod aktar frekwenti meta mqabbla ma’ adulti ttrattati b’apixaban, iżda kienu fl-istess kategorija tal-frekwenza bħall-pazjenti pedjatriċi fil-fergħa tal-SOC; l-unika eċċezzjoni kienet emorraġija mhux normali fil-vaġina, li ġiet irrappurtata bħala komuni fil-fergħa tal-SOC. Fil-każijiet kollha barra każ wieħed, ġew irrappurtati żidiet fit-transaminase tal-fwied f’pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu kimoterapija fl-istess ħin għal tumur malinn sottostanti.

L-użu ta’ apixaban jista’ jkun assoċjat ma’ riskju miżjud ta’ fsada moħbija jew li tidher minn kwalunkwe tessut jew organu, li tista’ tirriżulta f’anemija wara emorraġija. Is-sinjali, sintomi u severità jvarjaw skont il-post u l-grad jew firxa tal-fsada (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ apixaban tista’ tirriżulta f’riskju akbar ta’ fsada. Fil-każ ta’ kumplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament għandu jitwaqqaf u s-sors tal-fsada għandu jiġi investigat. Għandu jiġi kkunsidrat il-bidu ta’ trattament adegwat, eż., emostasi kirurġika, trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska jew l-għoti ta’ sustanza għat-treġġigħ lura ta’ inibituri ta’ fattur Xa (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi kkontrollati, apixaban mogħti mill-ħalq f’individwi adulti b’saħħithom f’dożi sa 50 mg kuljum għal 3 sa 7 ijiem (25 mg darbtejn kuljum (BID) għal 7 ijiem jew 50 mg darba kuljum (od) għal 3 ijiem) ma kellu ebda reazzjoni avversa klinikament relevanti.

F’individwi adulti b’saħħithom, l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat sagħtejn u 6 sigħat wara l-inġestjoni ta’ doża ta’ 20 mg ta’ apixaban naqqset il-medja tal-AUC ta’ apixaban b’50% u 27%, rispettivament, u ma kellha l-ebda impatt fuq is-Cmax. Il-*half‑life* medja ta’ apixaban naqset minn 13.4 sigħat meta apixaban ingħata waħdu, għal 5.3 sigħat u 4.9 sigħat, rispettivament, meta l-faħam attivat ingħata sagħtejn u 6 sigħat wara apixaban. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat tista’ tkun utli fl-immaniġġjar ta’ doża eċċessiva ta’ apixaban jew inġestjoni aċċidentali.

L-emodijaliżi naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’individwi adulti b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), meta ġiet amministrata doża waħda ta’ apixaban 5 mg mill-ħalq. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

Għal sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġigħ lura ta’ antikoagulazzjoni minħabba fsada ta’ theddida għall-ħajja jew mhux ikkontrollata, sustanza għat-treġġigħ lura ta’ inibituri tal-fattur Xa (andexanet alfa) hija disponibbli (ara sezzjoni 4.4). Tista’ wkoll tiġi kkunsidrata amministrazzjoni ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti. It-treġġigħ lura tal-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban, kif indikat mill-bidliet fl-assaġġ tal-ġenerazzjoni tat-trombina, kien evidenti fi tmiem l-infużjoni u laħaq il-valuri tal-linja bażi fi żmien 4 sigħat wara l-bidu tal-infużjoni ta’ 30 minuta ta’ PCC b’4 fatturi f’individwi b’saħħithom. Madankollu, ma hemm ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex titreġġa’ lura l-fsada f’individwi li ngħataw apixaban. Bħalissa ma hemm ebda esperjenza bl-użu tal-fattur VIIa rikombinanti f’individwi li jirċievu apixaban. Dożaġġ mill-ġdid tal-fattur VIIa rikombinanti jista’ jitqies u jiġi titrat skont it-titjib tal-fsada.

Aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban mhuwiex determinat fil-popolazzjoni pedjatrika (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti.

Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma’ espert fuq il-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f’każ ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antitrombotiċi, inibituri tal-fattur dirett Xa, Kodiċi ATC: B01AF02

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Apixaban huwa inibitur tas-sit attiv selettiv ħafna u dirett, riversibbli, orali u qawwi ta’ fattur Xa. Ma jeħtieġx antithrombin III għal attività antitrombotika. Apixaban jinibixxi l-fattur Xa ħieles u marbut mad-demm magħqud, u l-attività ta’ prothrombinase. Apixaban ma għandu ebda effett dirett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda jinibixxi indirettament l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta minn trombina. Billi jinibixxi l-fattur Xa, apixaban jimpedixxi l-ġenerazzjoni ta’ trombina u l-iżvilupp ta’ thrombus. Studji prekliniċi ta’ apixaban f’mudelli ta’ annimali wrew effikaċja antitrombotika fil-prevenzjoni ta’ trombożi arterjali u venuża f’dożi li ppreservaw l-emostażi.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban jirriflettu l-mekkaniżmu ta’ azzjoni (inibizzjoni FXa). B’konsegwenza tal-inibizzjoni ta’ FXa, apixaban itawwal it-testijiet tat-tgħaqid tad-demm. bħall-ħin għal prothrombin (PT), l-INR u l-ħin għal tromboplastina parzjali attivat (aPTT). Fl-adulti, it-tibdiliet osservati fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm bid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà. Mhumiex rakkomandati biex jivvalutaw l-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban. Fl-assaġġ tal-ġenerazzjoni tat-trombina, apixaban naqqas il-potenzjal tat-trombina endoġena, kejl tal-ġenerazzjoni tat-trombina fil-plażma tal-bniedem.

Apixaban juri wkoll attività kontra l-Fattur Xa (AXA) kif inhu evidenti fit-tnaqqis tal-attività tal-enzimi tal-Fattur Xa f’kits AXA kummerċjali multipli, madankollu, ir-riżultati huma differenti bejn kit u ieħor. Ir-riżultati mill-istudji pedjatriċi ta’ apixaban jindikaw li r-relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA hija konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti. Dan joffri appoġġ għall-mekkaniżu ta’ azzjoni dokumentat ta’ apixaban bħala inibitur selettiv ta’ FXa. Ir-riżultati ta’ AXA ppreżentati hawn taħt inkisbu bl-użu tal-assaġġ ta’ Apixaban Kontra l-Xa Likwidu STA®.

Fil-livelli tal-piż minn 9 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185155, il-medja ġeometrika (%CV) AXA minima u AXA massima varjaw bejn 27.1 (22.2) ng/mL u 71.9 (17.3) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) Cminss u Cmaxss ta’ 30.3 (22) ng/mL u 80.8 (16.8) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185362, il-medja ġeometrika (%CV) AXA minima u AXA massima varjaw bejn 67.1 (30.2) ng/mL u 213 (41.7) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) Cminss u Cmaxss ta’ 71.3 (61.3) ng/mL u 230 (39.5) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185325, il-medja ġeometrika (%CV) AXA minima u AXA massima varjaw bejn 47.1 (57.2) ng/mL u 146 (40.2) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) Cminss u Cmaxss ta’ 50 (54.5) ng/mL u 144 (36.9) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

L-esponiment fi stat fiss u l-attività kontra Fattur Xa mbassra għall-istudji pedjatriċi jissuġġerixxu li l-bidliet mill-ogħla punt sa dak l-aktar baxx fil-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban u l-livelli AXA kienu madwar 3 darbiet aktar (min, mass: 2.65‑3.22) fil-popolazzjoni globali.

Għalkemm it-trattament b’apixaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-esponiment, l-eżami tal-anti‑Fattur Xa kwantitattiv ikkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien dwar l-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa <* *18‑il sena*

Studju CV185325 kien studju b’ħafna ċentri, open‑label, ikkontrollat b’mod attiv, fejn il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali ta’ apixaban għat-trattament ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi. Dan l-istudju deskrittiv dwar l-effikaċja u s-sigurtà kien jinkludi 217‑il pazjent pedjatriku; li kienu jeħtieġu trattament ta’ antikoagulazzjoni għal VTE u għal prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti; 137 pazjent fil-grupp ta’ età 1 (12 sa < 18‑il sena), 44 pazjent fil-grupp ta’ età 2 (sentejn sa < 12‑il sena), 32 pazjent fil-grupp ta’ età 3 (28 jum sa < sentejn) u 4 pazjenti fil-grupp ta’ età 4 (mit-twelid sa < 28 jum). L-indiċi VTE ġie kkonfermat b’immaġni, u ġie aġġudikat b’mod indipendenti. Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti ġew ittrattati b’antikoagulazzjoni SOC sa 14-il jum (it-tul medju (SD) tat-trattament b’antikoagulazzjoni SOC qabel il-bidu tal-medikazzjoni tal-istudju kien ta’ 4.8 (2.5) jiem, u 92.3% tal-pazjenti bdew ≤ 7 ijiem). Dawn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali skont proporzjon ta’ 2:1 għal formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban (dożi aġġustati skont il-piż ekwivalenti għal doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwita minn 5 mg darbtejn kuljum fl-adulti) jew SOC. Għal pazjenti b’età minn sentejn sa < 18 ‑il sena, is-SOC kienet tinkludi eparini ta’ piż molekulari baxx (LMWH), eparini mhux frazzjonati (UFH) jew antagonisti ta’ vitamina K (VKA). Għal pazjenti b’età minn 28 jum sa < sentejn, is-SOC se tkun limitata għall-eparini (UFH jew LMWH). Il-fażi ewlenija tat-trattament damet 42 sa 84 jum għal pazjenti ta’ < sentejn, u 84 jum f’pazjenti ta’ > sentejn. Pazjenti minn età ta’ 28 jum sa < 18-il sena li ġew randomizzati biex jirċievu apixaban kellhom l-għażla li jkomplu t-trattament b’apixaban għal 6 sa 12-il ġimgħa addizzjonali fil-Fażi ta’ Estensjoni.

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien il-kompost tal-VTE rikorrenti kollha bis-sintomi u mingħajr sintomi, aġġudikati u kkonfermati permezz ta’ immaġni, u mewt relatata ma’ VTE. L-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta’ trattament ma kellu mewt relatata ma’ VTE. Total ta’ 4 (2.8%) pazjenti fil-grupp ta’ apixaban u 2 (2.8%) pazjenti fil-grupp tas-SOC kellhom mill-inqas VTE rikorrenti wieħed aġġudikat, bis-sintomi jew mingħajr sintomi.

It-tul ta’ żmien medjan ta’ esponiment f’143 pazjent ittrattati fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 84.0 jum.

L-esponiment qabeż l-84 jum f’67 (46.9%) pazjent. Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ kompost ta’ ħruġ ta’ demm Maġġuri u CRNM deher f’2 (1.4%) pazjenti li kienu qed jieħdu apixaban kontra pazjent wieħed (1.4%) tal-grupp SOC, b’RR ta’ 0.99 (95% CI 0.1;10.8). Fil-każijiet kollha, dan kien jikkonċerna ħruġ ta’ demm CRNM. Ħruġ ta’ demm minuri ġie rrappurtat f’51 (35.7%) pazjent fil-grupp ta’ apixaban u 21 (29.6%) pazjent fil-grupp SOC, b’RR ta’ 1.19 (95% CI 0.8; 1.8).

Ħruġ ta’ demm maġġuri kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew aktar mill-kriterji li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm fatali; (ii) ħruġ ta’ demm klinikament ċar assoċjat ma’ tnaqqis fl-Hgb ta’ mill-inqas 20 g/L (2 g/dL) f’perjodu ta’ 24 siegħa; (iii) ħruġ ta’ demm li kien retroperitoneali, pulmonari, intrakranjali,jew inkella li jinvolvi s-sistema nervuża ċentrali; u (iv) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent kirurġiku f’sala tal-operazzjonijiet (inkluż radjoloġija ta’ intervent).

Ħruġ ta’ demm CRNM kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew it-tnejn li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm ċar li għalih jingħata prodott tad-demm, u li ma huwiex direttament attribwibbli għall-kundizzjoni medika sottostanti tal-individwu u (ii) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent mediku jew kirurġiku biex tiġi rrestawrata l-emostasi, għajr f’sala tal-operazzjonijiet.

Ħruġ ta’ demm minuri kien definit bħala kwalunkwe evidenza ċara jew makroskopika ta’ ħruġ ta’ demm li ma tissodisfax il-kriterji ta’ hawn fuq jew għal ħruġ ta’ demm maġġuri jew għal ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti. Ħruġ ta’ demm mestrwali, kien ikklassifikat bħala avveniment ta' ħruġ ta’ demm minuri għajr ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti.

Fi 53 pazjent li daħlu fil-fażi ta’ estensjoni u ġew ittrattati b’apixaban, l-ebda avveniment ta’ VTE rikorrenti sintomatiku u asintomatiku jew mortalità relatata ma’ VTE ma ġie rrappurtat. L-ebda pazjent fil-Fażi ta’ Estensjoni ma esperjenza avveniment ta’ ħruġ ta’ demm Maġġuri aġġudikat jew CRNM. Tmien (8/53; 15.1%) pazjenti fil-Fażi ta’ Estensjoni esperjenzaw avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm Minuri.

Kien hemm 3 imwiet fil-grupp ta’ apixaban u mewta waħda fil-grupp tas-SOC, li kollha kemm huma ġew ivvalutati mill-investigatur bħala mwiet mhux marbuta mat-trattament. L-ebda waħda minn dawn l-imwiet ma kienet minħabba VTE jew avveniment ta’ ħruġ ta’ demm, skont l-aġġudikazzjoni li saret mill-kumitat indipendenti tal-aġġudikazzjoni tal-avvenimenti.

Il-bażi tad-*data* tas-sigurtà għal apixaban f’pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq l-Istudju CV185325 għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti, supplimentat bl-istudju PREVAPIX-ALL u l-istudju SAXOPHONE fil-profilassi primarja ta’ VTE, u l-istudju ta’doża waħda CV185118. Jinkludi 970 pazjent pedjatriku, li 568 minnhom irċevew apixaban.

M’hemm l-ebda indikazzjoni pedjatrika awtorizzata għall-profilassi primarja ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE).

*Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi b’lewkimja limfoblastika akuta jew limfoma limfoblastika (ALL, LL)*

Fl-istudju PREVAPIX‑ALL, total ta’ 512‑il pazjent b’età minn ≥ 1 sa < 18‑il sena b’dijanjożi ġdida ta’ ALL jew LL, li għaddejjin minn kimoterapija ta’ induzzjoni li tinkludi l-asparaġinażi permezz ta’ apparat ta’ aċċess għall-vini ċentrali tat-tip ‘indwelling’, intgħażlu b’mod każwali 1:1 għal tromboprofilassi open‑label b’apixaban jew bi standard tal-kura (mingħajr antikoagulazzjoni sistemika). Apixaban ingħata abbażi ta’ kors b’doża fissa, mogħtija skont il-livell tal-piż tal-ġisem, imfassal biex jipproduċi esponimenti paragunabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew 2.5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 3). Apixaban ġie pprovdut bħala pillola ta’ 2.5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul ta’ żmien medjan tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 25 jum.

**Tabella 3: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju PREVAPIX‑ALL**

| Firxa tal-Piż | Skeda tad-dożaġġ |
| --- | --- |
| 6 sa < 10.5 kg | 0.5 mg darbtejn kuljum |
| 10.5 sa < 18 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 2.5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien kompost ta’ trombożi fil-vini tal-fond mhux fatali, aġġudikata u bis-sintomi u mingħajr sintomi, emboliżmu pulmonari, trombożi tas-sinus venuża ċerebrali, u mewt marbuta ma’ tromboemboliżmu venuż. L-inċidenza tal-punt aħħari primarju tal-effikaċja kienet ta’ 31 (12.1%) fil-grupp ta’ apixaban kontra 45 (17.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. It-tnaqqis tar-riskju relattiv ma kisibx sinifikanza.

Il-punti aħħarin tas-sigurtà kienu aġġudikati skont il-kriterji tal-ISTH. Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà, ħruġ ta’ demm maġġuri, seħħ f’0.8% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ trattament. Ħruġ ta’ demm CRNM seħħ fi 11‑il pazjent (4.3%) fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 pazjenti (1.2%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-aktar avveniment ta’ ħruġ ta’ demm CRNM komuni li kkontribwixxa għad-differenza fit-trattament kien epistassi ħafifa għal moderata fl-intensità. Avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm minuri seħħew f’37 pazjent fil-grupp ta’ apixaban (14.5%) u f’20 pazjent (7.8%) fil-grupp tal-istandard tal-kura.

*Prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu (TE) f’pazjenti pedjatriċi b’mard tal-qalb konġenitali jew miksub*

SAXOPHONE kien studju komparattiv b’ħafna ċentri, open‑label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali 2:1 ta’ pazjenti b’età minn 28 jum sa < 18‑il sena b’mard tal-qalb konġenitali jew miksub li jeħtieġu antikoagulazzjoni. Il-pazjenti rċivew jew tromboprofilassi b’apixaban jew bi standard tal-kura b’antagonist ta’ vitamina K, jew eparina ta’ piż molekulari baxx. Apixaban ingħata abbażi ta’ kors b’doża fissa, mogħtija skont il-livell tal-piż tal-ġisem, imfassal biex jipproduċi esponimenti li jistgħu jitqabblu ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 4). Apixaban ġie pprovdut bħala pillola ta’ 5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul ta’ żmien medju tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 331 jum.

**Tabella 4: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju SAXOPHONE**

| Firxa tal-Piż | Skeda tad-dożaġġ |
| --- | --- |
| 6 sa < 9 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 9 sa < 12 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 12 sa < 18 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 3 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 4 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà, kompost ta’ ħruġ ta’ demm aġġudikat CRNM, maġġuri, u definit skont l-ISTH, seħħ f’pazjent wieħed (0.8%) minn 126 pazjent fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 (4.8%) minn 62 pazjent fil-grupp tal-istandard tal-kura. Il-punti aħħarin sekondarji tas-sigurtà tal-avvenimenti kollha ta’ ħruġ ta’ demm CRNM, aġġudikati, u maġġuri kienu simili fl-inċidenza fiż-żewġ gruppi ta’ trattament. Il-punt aħħari sekondarju tas-sigurtà tat-twaqqif tal-mediċina minħabba avveniment avvers, intollerabbiltà, jew ħruġ ta’ demm, kien irrappurtat f’7 (5.6%) individwi fil-grupp ta’ apixaban u f’individwu wieħed (1.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta’ trattament ma esperjenzaw avveniment tromboembolitiku. Ma kien hemm l-ebda mewt fiż-żewġ gruppi ta’ trattament.

Dan l-istudju kien imfassal b’mod prospettiv għal effikaċja u sigurtà deskrittivi minħabba l-inċidenza baxxa mistennija ta’ TE u ta’ avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm f’din il-popolazzjoni. Minħabba l-inċidenza baxxa ta’ TE osservata f’dan l-istudju, ma setgħet tiġi stabbilita l-ebda evalwazzjoni definittiva tar-riskju u l-benefiċċji.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji għat-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż b’Eliquis f’wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Apixaban jiġi assorbit malajr u jilħaq il-konċentrazzjoni massima (Cmax) f’pazjenti pedjatriċi madwar sagħtejn wara l-għoti ta’ doża waħda.

Fl-adulti, il-bijodisponibbiltà assoluta ta’ apixaban hija ta’ madwar 50% għal dożi sa 10 mg. Apixaban jiġi assorbit malajr b’konċentrazzjonijiet massimi (Cmax) li jidhru 3 sa 4 sigħat wara li tittieħed il-pillola. It-teħid mal-ikel ma jaffettwax l-AUC jew is-Cmax ta’ apixaban fid-doża ta’ 10 mg. Apixaban jista’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Apixaban juri farmakokinetika lineari b’żidiet proporzjonali tad-doża fl-espożizzjoni għal dożi orali ta’ mhux aktar minn 10 mg. F’dożi ta’ ≥ 25 mg, apixaban juri assorbiment limitat ta’ dissoluzzjoni b’bijodisponibbiltà mnaqqsa. Il-parametri ta’ espożizzjoni ta’ Apixaban juru varjabbiltà baxxa għal moderata riflessa minn varjabbiltà fi ħdan l-individwu u bejn l-individwi ta’ ~20% CV u ~30% CV, rispettivament.

Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg sospiżi f’30 mL ta’ ilma, l-espożizzjoni kienet paragunabbli ma’ espożizzjoni wara l-għoti mill-ħalq ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg ma’ 30 g ta’ puree tat-tuffieħ, is-Cmax u l-AUC kienu 21% u 16% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla mal-għoti ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. It-tnaqqis fl-esponiment mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti.

Wara l-għoti ta’ pillola mfarrka ta’ 5 mg ta’ apixaban sospiża f’60 mL ta’ G5W u mogħtija permezz ta’ tubu nażogastriku, l-espożizzjoni kienet simili għall-espożizzjoni osservata fi studji kliniċi oħrajn li kienu jinvolvu individwi b’saħħithom li kienu qed jirċievu doża waħda mill-ħalq ta’ pillola ta’ 5 mg ta’ apixaban.

Fid-dawl tal-profil farmakokinetiku, proporzjonali mad-doża u prevedibbli ta’ apixaban, ir-riżultati tal-bijodisponibbiltà mill-istudji li saru huma applikabbli għal dożi aktar baxxi ta’ apixaban.

Distribuzzjoni

Fl-adulti, l-irbit mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin huwa madwar 87%. Il-volum ta’ distribuzzjoni (Vss) huwa madwar 21 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Apixaban għandu aktar minn rotta ta’ eliminazzjoni waħda. Mid-doża ta’ apixaban mogħtija lill-adulti, madwar 25% ġiet irkuprata bħala metaboliti, bil-maġġoranza rkuprata fl-ippurgar. Fl-adulti, l-eliminazzjoni renali ta’ apixaban tammonta għal madwar 27% tal-eliminazzjoni totali. Kontribuzzjonijiet addizzjonali mill-eskrezzjoni intestinali biljari u diretta ġew osservati fi studji kliniċi u mhux kliniċi, rispettivament.

Fl-adulti, apixaban għandu eliminazzjoni totali ta’ madwar 3.3 L/h u half‑life ta’ madwar 12‑il siegħa.

F’pazjenti pedjatriċi, apixaban għandu eliminazzjoni totali apparenti ta’ madwar 3.0 L/h.

O‑demethylation u hydroxylation fil-frazzjoni ta’ 3‑oxopiperidinyl huma s-siti maġġuri ta’ bijotrasformazzjoni. Apixaban jiġi metabolizzat prinċipalment permezz ta’ CYP3A4/5 b’kontribuzzjonijiet minuri minn CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, u 2J2. Apixaban mhux mibdul huwa l-komponent maġġuri relatat mas-sustanza attiva fil-plażma tal-bniedem mingħajr ebda metabolit attiv li jiċċirkola preżenti. Apixaban huwa substrat ta’ proteini tat-trasport, P‑gp u l-proteina ta’ reżistenza ta’ kanċer tas-sider (BCRP).

Indeboliment tal-kliewi

F’pazjenti pedjatriċi ta’ ≥ sentejn, indeboliment sever tal-kliewi huwa definit bħala rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) inqas minn 30 mL/min/1.73 m2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA).

Fl-Istudju CV185325, f’pazjenti ta’ inqas minn sentejn, il-limiti li jiddefinixxu indeboliment sever tal-kliewi skont is-sess u l-età ta’ wara t-twelid huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5 hawn taħt; kull wieħed jikkorrispondi għal eGFR < 30 mL/min/1.73 m2 tal-BSA għal pazjenti ta’ ≥ sentejn.

**Tabella 5: Limiti tal-eliġibilità tal-eGFR għall-istudju CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Età ta’ wara t-twelid (sess)** | **Firxa ta’ referenza tal-GFR (mL/min/1.73 m2)** | **Limitu tal-eliġibbiltà għall-eGFR\*** |
| Ġimgħa 1 (irġiel u nisa) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 ġimgħat (irġiel u nisa) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 ġimgħat sa < sentejn (irġiel u nisa) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12-il sena (irġiel u nisa) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17-il sena (irġiel) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17-il sena (nisa) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Il-limitu tal-eliġibbiltà għall-parteċipazzjoni fl-istudju CV185325, fejn ir-rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ġiet ikkalkulata skont l-ekwazzjoni ta’ Schwartz aġġornata (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Dan il-limitu għal kull protokoll kien jikkorrispondi għal eGFR li taħtha pazjent prospettiv kien ikkunsidrat li kellu “funzjoni tal-kliewi inadegwata” li pprekludiet il-parteċipazzjoni fl-Istudju CV185325. Kull limitu ġie definit bħala eGFR < 30% ta’ devjazzjoni standard (SD) waħda taħt il-firxa ta’ referenza tal-GFR għall-età u s-sess. Il-valuri ta’ limitu għal pazjenti ta’ < sentejn jikkorrispondu għal eGFR < 30 mL/min/1.73 m2, id-definizzjoni konvenzjonali ta’ insuffiċjenza severa tal-kliewi f’pazjenti ta’ > sentejn. | | |

Pazjenti pedjatriċi b’rati ta’ filtrazzjoni glomerulari ≤ 55 mL/min/1.73 m2 ma pparteċipawx fl-Istudju CV185325, għalkemm dawk b’livelli ħfief għal moderati ta’ indeboliment tal-kliewi (eGFR ≥ 30 sa < 60 mL/min/1.73 m2 tal-BSA) kienu eliġibbli. Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata fil-pazjenti pedjatriċi kollha ttrattati b’apixaban, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-adulti, ma kien hemm ebda impatt ta’ funzjoni renali indebolita fuq il-konċentrazzjoni massima ta’ apixaban. Kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta’ apixaban korrelatata ma’ tnaqqis fil-funzjoni renali, kif ivvalutat permezz tal-eliminazzjoni tal-krejatinina mkejla. F’individwi b’indeboliment renali ħafif (eliminazzjoni tal-krejatinina 51‑80 mL/min), moderat (eliminazzjoni tal-krejatinina 30‑50 mL/min) u sever (eliminazzjoni tal-krejatinina 15‑29 mL/min), il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta’ apixaban (AUC) żdiedu b’16, 29, u 44% rispettivament, meta mqabbla ma’ individwi b’eliminazzjoni tal-krejatinina normali. L-indeboliment renali ma kellu ebda effett evidenti fuq ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plażma u l-attività kontra l-Fattur Xa.

F’individwi adulti b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), l-AUC ta’ apixaban żdied b’36% meta ngħatat doża waħda ta’ apixaban 5 mg eżatt wara l-emodijaliżi, meta mqabbel ma’ dak osservat f’individwi b’funzjoni normali tal-kliewi. L-emodijaliżi, mibdija sagħtejn wara l-amministrazzjoni ta’ doża waħda ta’ apixaban 5 mg, naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’dawn l-individwi b’ESRD, li tikkorrispondi għal tneħħija ta’ apixaban ta’ 18 mL/min bid-dijaliżi. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

Indeboliment tal-fwied

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Fi studju tal-adulti li jqabbel 8 individwi b’indeboliment tal-fwied ħafif, punteġġ Child‑Pugh A ta’ 5 (n = 6) u ta’ 6 (n = 2), u 8 individwi b’indeboliment tal-fwied moderat, punteġġ Child‑Pugh B ta’ 7 (n = 6) u ta’ 8 (n = 2), ma’ 16‑il individwu ta’ kontroll b’saħħithom, il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta’ doża waħda ta’ apixaban 5 mg ma nbidlux f’individwi b’indeboliment tal-fwied. Tibdiliet fl-attività kontra l-Fattur Xa u l-INR kienu paragunabbli bejn individwi b’indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat u individwi b’saħħithom.

Sess

Id-differenzi bejn is-sessi fil-proprjetajiet farmakodinamiċi ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Fl-adulti, l-esponiment għal apixaban kien madwar 18% ogħla fin-nisa milli kien fl-irġiel.

Oriġini etnika u razza

Id-differenzi fil-proprjetajiet farmakokinetiċi marbuta mal-oriġini etnika u r-razza ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Piż tal-ġisem

L-għoti ta’ apixaban lil pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż.

Fl-adulti, meta mqabbel ma’ epsoniment ta’ apixaban f’individwi b’piż tal-ġisem ta’ 65 sa 85 kg, piż tal-ġisem > 120 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% esponiment aktar baxx u piż tal-ġisem < 50 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% esponiment ogħla.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Fl-adulti, ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plażma u l-bosta punti ta’ tmiem PD (attività kontra l-Fattur Xa [AXA], INR, PT, aPTT) ġiet evalwata wara għoti ta’ firxa wiesgħa ta’ dożi (0.5 – 50 mg). B’mod simili, ir-riżultati mill-valutazzjoni PK/PD pedjatrika ta’ apixaban jindikaw relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA. Dan huwa konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta’ kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp embrijo‑fetali, u tossiċità ġovanili, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-akbar effetti osservati fl-istudji ta’ effett tossiku minn dożi ripetuti kienu dawk relatati mal-azzjoni farmakodinamika ta’ apixaban fuq il-parametri ta’ koagulazzjoni tad-demm. Fl-istudji tat-tossiċità, instabet żieda bi ftit jew ebda żieda fit-tendenza tal-fsada. Madankollu, minħabba li dan jista’ jkun dovut għal sensittività iktar baxxa tal-ispeċi mhux kliniċi meta mqabbla mal-bnedmin, dan ir-riżultat għandu jiġi interpretat b’attenzjoni meta jiġi estrapolat għall-bniedem.

Fil-ħalib tal-far, instab proporzjon għoli ta’ ħalib għal plażma materna (Cmax ta’ madwar 8, AUC ta’ madwar 30), possibbilment minħabba trasport attiv għal ġol-ħalib.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Kontenut tal-granuli

Hypromellose (E464)

Sferi taz-zokkor (magħmula minn xropp taz-zokkor, lamtu tal-qamħirrum (E1450), u sukrożju)

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina (E441)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Linka sewda tal-istampar

Shellac (E904)

Propylene glycol (E1520)

Iron oxide black

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

Ladarba tiġi mħallta mal-ilma jew mat-trab tal-ħalib għat-trabi, it-taħlita likwida għandha tintuża fi żmien sagħtejn.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Flixkun tal-polyethylene ta’ densità għolja (HDPE) b’siġill ta’ induzzjoni magħmul minn fojl u għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal ippakkjat f’kartuna.

Kull flixkun fih 28 kapsula għall-ftuħ.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Istruzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u l-għoti tad-doża huma pprovduti fl-istruzzjonijiet għall-użu.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/691/016

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta’ Mejju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta’ Jannar 2021

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea <https://www.ema.europa.eu>

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 0.5 mg granula miksija f’qartas

Eliquis 1.5 mg granuli miksijin f’qartas

Eliquis 2 mg granuli miksijin f’qartas

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Eliquis 0.5 mg granula miksija f’qartas

Kull qartas fih granula waħda miksija ta’ 0.5 mg apixaban.

*Eċċipjent b’effett magħruf*

Kull qartas fih 10 mg lactose (ara sezzjoni 4.4).

Eliquis 1.5 mg granuli miksijin f’qartas

Kull qartas fih tliet granuli miksijin ta’ 0.5 mg apixaban (1.5 mg).

*Eċċipjent b’effett magħruf*

Kull qartas fih 30 mg lactose (ara sezzjoni 4.4).

Eliquis 2.0 mg granuli miksijin f’qartas

Kull qartas fih erba’ granuli miksijin ta’ 0.5 mg apixaban (2 mg).

*Eċċipjent b’effett magħruf*

Kull qartas fih 40 mg lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Granuli miksijin ta’ 0.5 mg ippakkjati fi qratas ta’ 0.5, 1.5, u 2 mg.

Lewn roża u forma tonda (dijametru ta’ 3 mm).

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa inqas minn 18‑il sena

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

*Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi li jiżnu 5 kg < 35 kg*

It-trattament b’apixaban għal pazjenti pedjatriċi minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18-il sena għandu jinbeda wara mill-inqas 5 ijiem ta’ terapija inizjali ta’ antikoagulazzjoni. It-terapija inizjali ta’ antikoagulazzjoni tista’ tikkonsisti f’eparini ta’ piż molekulari baxx (LMWH), eparini mhux frazzjonati (UFH) jew antagonisti ta’ vitamina K (VKA). għal pazjenti minn età ta’ sentejn sa < 18-il sena, u LMWH jew UFH għal pazjenti minn età ta’ 28 jum sa < sentejn (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża rakkomandata ta’ apixaban hija bbażata fuq il-piż tal-pazjent kif jidher f’Tabella 1. Id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-livell tal-piż hekk kif it-trattament jipprogressa. Għal pazjenti li jiżnu ≥ 35 kg, il-pilloli miksijin b’rita ta’ Eliquis 2.5 mg u 5 mg jistgħu jingħataw darbtejn kuljum, diment li ma tinqabiżx id-doża massima ta’ kuljum. Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ ta’ Eliquis 2.5 mg u 5 mg pilloli miksija b’rita.

Għall-piż mhux elenkat fit-tabella tad-dożaġġ, ma tista’ tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ.

**Tabella 1:** **Rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi, skont il-piż f’kg**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Jiem 1‑7 | | Jum 8 u lil hinn | |
| Għamliet farmaċewtiċi | Piż tal-ġisem (kg) | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| Granuli f’kapsuli għall-ftuħ  0.15 mg | 4 sa < 5 | 0.6 mg darbtejn kuljum | 1.2 mg | 0.3 mg darbtejn kuljum | 0.6 mg |
| Granuli miksijin f’qartas  0.5 mg, 1.5 mg, 2.0 mg | 5 sa < 6 | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg | 0.5 mg darbtejn kuljum | 1 mg |
| 6 sa < 9 | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg |
| 9 sa < 12 | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg | 1.5 mg darbtejn kuljum | 3 mg |
| 12 sa < 18 | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg |
| 18 sa < 25 | 6 mg darbtejn kuljum | 12 mg | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg |
| 25 sa < 35 | 8 mg darbtejn kuljum | 16 mg | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg |
| Pilloli miksijin b’rita  2.5 mg u 5.0 mg | ≥ 35 | 10 mg darbtejn kuljum | 20 mg | 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |

Abbażi tal-linji gwida tat-trattament ta’ VTE fil-popolazzjoni pedjatrika, it-tul ta’ żmien tat-terapija globali għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b’attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta’ ħruġ ta’ demm (ara sezzjoni 4.4).

*Doża maqbuża*

Doża ta’ filgħodu maqbuża għandha tittieħed immedjatament meta tiġi nnutata, u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija. Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija, il-pazjent m’għandux jieħu żewġ dożi l-għada filgħodu. Il-pazjent għandu jkompli bit-teħid tad-doża regolari ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

*Tibdil fit-trattament*

Tibdil fit-trattament minn antikoagulanti parenterali għal Eliquis (u *viċi‑versa*) jista’ jsir fid-doża skedata li jkun imiss (ara sezzjoni 4.5). Dawn il-prodotti mediċinali m’għandhomx jingħataw fl-istess ħin.

*Tibdil minn terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) għal Eliquis*

Meta fil-pazjenti t-terapija b’antagonist ta’ vitamina K (VKA) tinbidel għal Eliquis, il-warfarin jew terapija b’VKA oħra għandhom jitwaqqfu u Eliquis għandu jinbeda meta l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) ikun < 2.

*Tibdil minn Eliquis għal terapija b’VKA*

M’hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriċi

Meta fil-pazjenti jkun hemm tibdil fit-trattament minn Eliquis għal terapija b’VKA, l-amministrazzjoni ta’ Eliquis għandha titkompla għal mill-inqas jumejn wara li tinbeda t-terapija b’VKA. Wara jumejn ta’ amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA, għandu jinkiseb INR qabel ma’ ssir id-doża skedata ta’ Eliquis li jkun imiss. L-amministrazzjoni ta’ Eliquis flimkien ma’ terapija b’VKA għandha titkompla sakemm l-INR ikun ≥ 2.

*Indeboliment tal-kliewi*

*Pazjenti adulti*

F’pazjenti adulti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw:

* għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp), għat-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), ma hemmx bżonn ta’ ebda aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2).
* għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, tnaqqis fid-doża huwa meħtieġ (ara s-subintestatura hawn fuq dwar it-Tnaqqis fid-doża). Fin-nuqqas ta’ kriteriji oħra għal tnaqqis fid-doża (età, piż tal-ġisem), l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

F’pazjenti adulti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15‑29 mL/min) ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2):

* għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn u tal-irkoppa (VTEp), għat-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u l-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela;
* għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, il-pazjenti għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum.

F’pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijalisi, m’hemm ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2), m’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-fwied*

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied

Eliquis huwa kontraindikat f’pazjenti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4. u 5.2).

Għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Pazjenti b’livelli ta’ enzimi tal-fwied alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevati ta’ > 2 x ULN jew total ta’ bilirubin ta’ ≥ 1.5 x ULN ma kinux inklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, Eliquis għandu jintuża b’kawtela f’din il-poplazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Qabel ma’ jinbeda Eliquis, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

*Piż tal-ġisem*

L-għoti pedjatriku ta’ apixaban huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż (ara sezzjoni 4.2)

*Sess*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis f’pazjenti pedjatriċi mill-età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena ma ġewx determinati f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti. M’hemm l-ebda *data* disponibbli fit-trabi tat-twelid u għal indikazzjonijiet oħra (ara wkoll sezzjoni 5.1). Għalhekk, Eliquis mhuwiex rakkomandat għall-użu fi trabi tat-twelid u f’pazjenti pedjatriċi mill-età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena f’indikazzjonijiet oħra minbarra t-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eliquis fi tfal u adolexxenti taħt it-18‑il sena għadhom ma ġewx determinati għall-indikazzjoni tal-prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu. *Data* disponibbli dwar il-prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Użu orali

Kull qartas huwa għall-użu ta’ darba biss. Eliquis granuli miksijin għandhom jitħalltu mal-ilma, mat-trab tal-ħalib għat-trabi, mal-meraq tat-tuffieħ, jew ma’ puree tat-tuffieħ kif deskritt fl-istruzzjonijiet għall-użu (IFU). It-taħlita likwida għandha tingħata fi żmien sagħtejn. It-taħlita fil-puree tat-tuffieħ għandha tingħata minnufih. Inkella, għal pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu, it-taħlita likwida tista’ tingħata permezz ta’ tubu tal-gastrostomija u tubu nażogastriku.

Istruzzjonijiet dettaljati għall-użu ta’ dan il-prodott mediċinali huma pprovduti fl-istruzzjonijiet għall-użu.

**4.3** **Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Fsada attiva klinikament sinifikanti.
* Mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 5.2).
* Leżjoni jew kundizzjoni jekk ikunu kkunsidrati bħala fatturi ta’ riskju sinifikanti ta’ ħruġ maġġuri ta’ demm. Dan jista’ jinkludi ulċerazzjoni gastro‑intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta’ neoplażmi malinni b’riskju għoli ta’ fsada, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurġija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew kirurġija oftalmoloġika, emorraġija intrakranjali reċenti, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, anewriżmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intraċerebrali.
* It-trattament fl-istess ħin bi kwalunkwe mediċina oħra li traqqaq id-demm, eż., eparina mhux frazzjonata (UFH), eparini b’piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, etexilate, eċċ.) ħlief f’ċirkustanzi speċifiċi meta tinbidel it-terapija bl-antikoagulanti (ara sezzjoni 4.2), meta l-UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex iżżomm kateter venuż ċentrali jew arterjali miftuħ jew meta l-UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

**4.4** **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Riskju ta’ emorraġija

Bħal kull antikoagulant ieħor, pazjenti li qegħdin jieħdu apixaban għandhom jiġu osservati b’attenzjoni għal sinjali ta’ fsada. Huwa rrakkomandat li jintuża b’kawtela f’kundizzjonijiet b’riskju miżjud ta’ emorraġija. L-għoti ta’ apixaban għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.9).

Għalkemm it-trattament b’apixaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, assaġġ kontra l-fattur Xa kwantitattiv u kkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza (ara sezzjoni 5.1).

Aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban huwa disponibbli għall-adulti. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu ma ġewx determinati f’pazjenti pedjatriċi (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti. Madankollu, m’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex jitreġġa’ lura l-ħruġ ta’ demm f’pazjenti pedjatriċi u adulti li ngħataw apixaban.

Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw l-emostasi

Minħabba żieda fir-riskju ta’ fsada, it-trattament flimkien ma’ kwalunkwe antikoagulant ieħor huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

L-użu ta’ apixaban flimkien ma’ sustanzi kontra l-plejtlits iżid ir-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jiġu ttrattati b’mod konkomittanti b’inibituri selettivi ta’ assorbiment mill-ġdid tas-serotonina (SSRIs) jew inibituri ta’ assorbiment mill-ġdid tas-serotonina norepinefrina (SNRIs), jew mediċini anti‑infjammatorji mingħajr sterojdi (NSAIDs), inkluż acetylsalicylic acid.

Wara operazzjoni, mhuwiex rakkomandat li inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban (ara sezzjoni 4.5).

F’pazjenti b’fibrillazzjoni atrijali u kundizzjonijiet li jeħtieġu terapija waħda jew żewġ terapiji kontra l-plejtlits, għandha ssir eżaminazzjoni b’kawtela għal benefiċċji potenzjali kontra r-riskji potenzjali qabel tingħata din it-terapija flimkien ma’ apixaban.

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Pazjenti b’valvolu prostetiku tal-qalb

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’valvolu prostetiku tal-qalb. Għalhekk, l-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat.

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b’azzjoni diretta (DOACs), inkluż apixaban, mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta’ trombożi u li għandhom dijanjożi tas-sindrome antifosfolipid. B’mod partikolari, għal pazjenti li huma pożittivi għal tliet fatturi differenti (għal antikoagulanti ta’ lupus, antikorpi ta’ antikardjolipin u antikorpi ta’ kontra l-beta 2-glikoproteina I), it-trattament b’DOACs jista’ jiġi assoċjat ma’ rati miżjuda ta’ avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbel mat-terapija b’antagonist ta’ vitamina K.

Kirurġija u proċeduri invażivi

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 48 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju moderat jew għoli ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn il-probabilità ta’ fsada klinikament sinifikanti ma tistax tiġi eskluża jew fejn ir-riskju ta’ fsada m’huwiex aċċettabbli.

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel kirurġija elettiva jew proċeduri invażivi b’riskju baxx ta’ fsada. Dan jinkludi interventi fejn kwalunkwe tip ta’ fsada li sseħħ hija mistennija li tkun minima, mhux kritika fis-sit fejn isseħħ jew ikkontrollata faċilment.

Jekk il-kirurġija jew proċeduri invażivi ma jkunux jistgħu jiġu posposti, għandha tintuża kawtela xierqa, u ż-żieda fir-riskju ta’ fsada għandha tiġi kkunsidrata. Ir-riskju ta’ fsada għandu jitqabbel mal-urġenza tal-intervent.

Jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti, u jekk emostasi adegwata tkun stabbilita, apixaban għandu jerġa’ jinbeda mill-aktar fis possibli wara l-proċedura invażiva jew l-intervent kirurġiku (għall-kardjoverżjoni ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti li tkun qed issirilhom ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali, m’hemmx bżonn li t-trattament b’apixaban jiġi interrott (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.5).

Twaqqif temporanju

Twaqqif ta’ antikoagulanti, inkluż apixaban, għal fsada attiva, kirurġija elettiva, jew proċeduri invażivi jista’ jżid ir-riskju ta’ trombożi fil-pazjenti. Twaqqif tat-terapija għal perjodu ta’ żmien għandu jkun evitat u jekk l-antikoagulazzjoni b’apixaban għandha titwaqqaf b’mod temporanju għal xi raġuni, it-terapija għandha terġa’ tinbeda mill-aktar fis possibli.

Anesteżija spinali/epidurali jew titqib

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-ħin ta’ meta għandu jitqiegħed jew jitneħħa l-kateter newrassjali f’pazjenti pedjatriċi waqt li jkunu qed jieħdu apixaban. F’każijiet bħal dawn, apixaban għandu jitwaqqaf u għandu jiġi kkunsidrat antikoagulant parenterali b’azzjoni qasira

Meta tintuża anesteżija newrassjali (anesteżija spinali/epidurali) jew ikun hemm titqib spinali/epidurali, pazjenti ttrattati b’sustanzi antitrombotiċi għall-prevenzjoni ta’ kumplikazzjonijiet tromboemboliċi huma f’riskju li jiżviluppaw ematoma epidurali jew spinali li tista’ twassal għal paraliżi fit-tul jew permanenti. Ir-riskju ta’ dawn l-avvenimenti jista’ jiżdied bl-użu wara l-kirurġija ta’ kateters epidurali tat-tip ‘indwelling’ jew l-użu fl-istess ħin ta’ prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi. Kateters epidurali jew intratekali tat-tip ‘indwelling’ għandhom jitneħħew mill-inqas 5 sigħat qabel l-ewwel doża ta’ apixaban. Ir-riskju jista’ jiżdied ukoll b’titqib epidurali jew spinali trawmatiku jew ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta’ spiss għal sinjali u sintomi ta’ indeboliment newroloġiku (eż., tnemnim jew dgħufija tas-saqajn, tal-imsaren jew disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi nnotat kompromess newroloġiku, ikun hemm bżonn ta’ dijanjożi u ta’ trattament urġenti. Qabel intervent newrassjali, it-tabib għandu jqis il-benefiċċju potenzjali kontra r-riskju f’pazjenti li qed jieħdu l-antikoagulanti jew f’pazjenti li se jieħdu l-antikoagulanti għal tromboprofilassi.

M’hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ apixaban ma’ kateters intratekali jew epidurali tat-tip ‘indwelling’. F’każ li jkun hemm bżonn ta’ dan, u abbażi tal-karatteristiċi tal-PK ġenerali ta’ apixaban, għandu jkun hemm intervall ta’ 20‑30 siegħa (jiġifieri, 2 x il-*half-life*) bejn l-aħħar doża ta’ apixaban u t-tneħħija tal-kateter, u mill-inqas doża waħda m’għandhiex tittieħed qabel it-tneħħija tal-kateter. Id-doża li jmiss ta’ apixaban tista’ tingħata mill-anqas 5 sigħat wara t-tneħħija tal-kateter. Bħal kull prodott mediċinali antikoagulant ġdid, l-esperjenza fuq imblokk newrassjali hija limitata u attenzjoni estrema hija għalhekk rakkomandata meta apixaban jintuża meta jkun hemm imblokk newrassjali.

Pazjenti b’PE emodinamikament instabbli jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Apixaban mhuwiex rakkomandat bħala alternattiva għal eparina mhux frazzjonata f’pazjenti b’emboliżmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari billi s-sigurtà u l-effikaċja ta’ apixaban ma ġewx stabbiliti f’dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

Pazjenti b’kanċer attiv

Pazjenti b’kanċer attiv jistgħu jkunu f’riskju għoli kemm ta’ tromboemboliżmu venuż kif ukoll ta’ avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm. Meta apixaban jiġi kkunsidrat għat-trattament ta’ DVT jew ta’ PE f’pazjenti bil-kanċer, għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji kontra r-riskji (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Pazjenti b’indeboliment tal-kliewi

*Pazjenti pedjatriċi*

Pazjenti pedjatriċi b’indeboliment sever tal-kliewi ma ġewx studjati u għalhekk m’għandhomx jirċievu apixaban (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

*Pazjenti adulti*

*Data* klinika limitata tindika li l-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma jiżdiedu f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min) li jista’ jwassal għal żieda fir-riskju ta’ fsada. Għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp), it-trattament ta’ DVT, it-trattament ta’ PE u l-prevenzjoni ta’ DVT u ta’ PE rikorrenti (VTEt), apixaban għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15‑29 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF, pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-krejatinina ta’ 15-29 mL/min), u pazjenti bi krejatinina fis-serum ta’ ≥ 1.5 mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’ ≥ 80 sena jew piż tal-ġisem ta’ ≤ 60 kg, għandhom jirċievu d-doża aktar baxxa ta’ apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

F’pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta’ < 15 mL/min, jew f’pazjenti li jkunu fuq id-dijaliżi, m’hemmx ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Piż tal-ġisem

Fl-adulti, piż tal-ġisem baxx (< 60 kg) jista’jżid ir-riskju emorraġiku (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b’indeboliment tal-fwied

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Apixaban huwa kontraindikat f’pazjenti b’mard tal-fwied assoċjat ma’ koagulopatija u b’riskju ta’ fsada klinikament relevanti (ara sezzjoni 4.3).

Mhuwiex rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child Pugh A jew B) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b’enzimi tal-fwied għoljin ALT/AST > 2 x ULN jew bilirubin totali ta’ ≥ 1.5 x ULN ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, apixaban għandu jintuża b’kawtela f’din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Qabel ma’ jingħata apixaban, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Interazzjoni ma’ inibituri kemm ta’ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) kif ukoll ta’ P‑glycoprotein (P‑gp)

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, bħal azole‑antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir). Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-esponiment għal apixaban b’darbtejn iktar (ara sezzjoni 4.5), jew b’iktar fil-preżenza ta’ fatturi addizzjonali li jżidu l-esponiment għal apixaban (eż., indeboliment renali sever).

Interazzjoni ma’ indutturi kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp

L-użu konkomittanti ta’ apixaban ma’ indutturi ta’ CYP3A4 u P‑gp b’saħħithom (eż., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal għal tnaqqis ta’ ~50% fl-espożizzjoni għal apixaban. Fi studju kliniku f’pazjenti b’fibrillazzjoni atrijali, ġie osservat tnaqqis fl-effikaċja u żieda fir-riskju ta’ fsada meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ indutturi b’saħħithom ta’ CYP3A4 u P‑gp meta mqabbel mal-għoti ta’ apixaban waħdu.

F’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjoni 4.5):

- għat-trattament ta’ VTE, apixaban m’għandux jintuża għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa.

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp (ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija ta’ ksur tal-ġenbejn

Apixaban ma ġiex studjat fi studji kliniċi f’pazjenti li jkunu għaddejjin minn kirurġija wara ksur tal-ġenbejn sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà f’dawn il-pazjenti. Għalhekk, mhuwiex rakkomandat f’dawn il-pazjenti.

Parametri tal-laboratorju

It-testijiet ta’ tgħaqid tad-demm [eż., il-ħin għal prothrombin (PT), l-INR, u l-ħin għal tromboplastina parzjali attivat (aPTT)] huma affetwati mil-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ apixaban. It-tibdiliet osservati fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm bid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà (ara sezzjoni 5.1).

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Eliquis fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta’ lactase jew malassorbiment tal-glucose‑galactose m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull granula miksija, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettqux studji ta’ interazzjoni f’pazjenti pedjatriċi.

Id-*data* ta’ interazzjoni msemmija hawn taħt inkisbet fl-adulti u t-twissijiet f’sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

Inibituri ta’ CYP3A4 u P-gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u ketoconazole (400 mg darba kuljum), inibitur b’saħħtu kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, wassal għal żieda ta’ darbtejn fl-AUC medja ta’ apixaban u żieda ta’ 1.6 darbiet fis-Cmax medju ta’ apixaban.

L-użu ta’ apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkomittanti b’inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, bħal azole‑antimycotics (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole) u inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir) (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li mhumiex ikkunsidrati inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, (eż., amiodarone, clarithromycin, diltiazem, fluconazole, naproxen, quinidine, verapamil) huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plażma sa ċertu punt. Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal apixaban meta jingħata fl-istess ħin ma’ sustanzi li mhumiex inibituri b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp. Pereżempju, diltiazem (360 mg darba kuljum), meqjus bħala inibitur ta’ CYP3A4 moderat u inibitur ta’ P-gp dgħajjef, wassal għal żieda ta’ 1.4 darbiet fl-AUC medja ta’ apixaban u żieda ta’ 1.3 darbiet fis-Cmax. Naproxen (500 mg, doża waħda), inibitur ta’ P-gp iżda mhux inibitur ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.5 u ta’ 1.6 darbiet fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. Clarithromycin (500 mg, darbtejn kuljum), inibitur ta’ P-gp u inibitur b’saħħtu ta’ CYP3A4, wassal għal żieda ta’ 1.6 darbiet u ta’ 1.3 darbiet fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament.

Indutturi ta’ CYP3A4 u P‑gp

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban u rifampicin, induttur b’saħħtu kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P‑gp, wassal għal tnaqqis ta’ madwar 54% u 42% fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. L-użu ta’ apixaban flimkien ma’ indutturi oħrajn b’saħħtihom ta’ CYP3A4 u P‑gp (eż., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John’s Wort) jista’ jwassal ukoll għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma. Ebda aġġustament tad-doża għal apixaban ma huwa meħtieġ matul trattament fl-istess ħin ma’ prodotti mediċinali bħal dawn, madankollu, f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, apixaban għandu jintuża b’kawtela għall-prevenzjoni ta’ VTE f’operazzjoni mhux obbligatorja tas-sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, għall-prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti b’NVAF u għall-prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti.

Apixaban mhuwiex rakkomandat għat-trattament ta’ DVT u PE f’pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess ħin b’indutturi b’saħħithom kemm ta’ CYP3A4 kif ukoll ta’ P-gp, għax l-effikaċja tista’ tiġi kompromessa (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti, inibituri ta’ aggregazzjoni tal-plejtlits, SSRIs/SNRIs u NSAIDs

Minħabba riskju miżjud ta’ fsada, it-trattament flimkien ma’ kwalunkwe antikoagulant ieħor huwa kontraindikat ħlief taħt ċirkostanzi speċifiċi ta’ qlib ta’ terapija bl-antikoagulanti, meta l-UFH tingħata f’dożi meħtieġa biex jinżamm miftuħ kateter venuż ċentrali jew arterjali jew meta l-UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Wara għoti kkombinat ta’ enoxaparin (doża waħda ta’ 40 mg) ma’ apixaban (doża waħda ta’ 5 mg), ġie osservat effett addittiv fuq l-attività ta’ kontra l-Fattur Xa.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ma kinux evidenti meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ ASA 325 mg darba kuljum.

Apixaban, meta ngħata fl-istess ħin ma’ clopidogrel (75 mg darba kuljum), bil-kombinazzjoni ta’ clopidogrel 75 mg u ASA 162 mg darba kuljum, jew ma’ prasugrel (60 mg segwit minn 10 mg darba kuljum) fl-istudji ta’ Fażi I, ma weriex żieda relevanti fil-ħin ta’ fsada tat-template, jew aktar inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, meta mqabbel ma’ amministrazzjoni tas-sustanzi kontra l-plejtlits mingħajr apixaban. Iż-żidiet fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm (PT, INR, u aPTT) kienu konsistenti mal-effetti ta’ apixaban waħdu.

Naproxen (500 mg), inibitur ta’ P‑gp, wassal għal żieda ta’ 1.5 darbiet u ta’ 1.6 darbiet fl-AUC u fis-Cmax medji ta’ apixaban, rispettivament. Ġew osservati żidiet korrispondenti fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm għal apixaban. Ebda tibdil ma ġie osservat fl-effett ta’ naproxen fuq aggregazzjoni tal-plejtlits indotta minn arachidonic acid u ebda prolungament klinikament relevanti ta’ ħin ta’ fsada ma ġie osservat wara għoti konkomittanti ta’ apixaban u naproxen.

Minkejja dawn is-sejbiet, jista’ jkun hemm individwi b’rispons farmakodinamiku iktar qawwi meta s-sustanzi kontra l-plejtlits jingħataw flimkien ma’ apixaban. Apixaban għandu jintuża b’kawtela meta jingħata flimkien ma’ SSRIs/SNRIs, NSAIDs, ASA u/jew inibituri ta’ P2Y12 għaliex dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu r-riskju ta’ fsada (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata għall-għoti flimkien ma’ inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (bħal antagonisti għar-riċetturi GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran jew sulfinpyrazone) jew sustanzi trombolitiċi. Peress li dawn is-sustanzi jżidu r-riskju ta’ fsada, l-għoti ta’ dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma’ apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju CV185325, ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta’ ħruġ ta’ demm klinikament importanti fit-12-il pazjent pedjatriku ttrattati b’apixaban flimkien ma’ ≤ 165 mg ASA kuljum.

Terapiji konkomittanti oħrajn

Ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika klinikament sinifikanti ma ġiet osservata meta apixaban ingħata fl-istess ħin ma’ atenolol jew ma’ famotidine. L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban 10 mg ma’ atenolol 100 mg ma kellux effett klinikament relevanti fuq il-farmakokinetiċi ta’ apixaban. Wara l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali flimkien, l-AUC u s-Cmax medji ta’ apixaban kienu 15% u 18% inqas milli meta ngħataw waħidhom. L-għoti ta’ apixaban 10 mg ma’ famotidine 40 mg ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew is-Cmax ta’ apixaban.

Effett ta’ apixaban fuq prodotti mediċinali oħra

Studji ta’ apixaban *in vitro* ma wrew ebda effett inibitorju fuq l-attività ta’ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 jew CYP3A4 (IC50 > 45 µM) u effett inibitorju dgħajjef fuq l-attività ta’ CYP2C19 (IC50 > 20 µM) f’konċentrazzjonijiet li huma ferm ikbar mill-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plażma osservati fil-pazjenti. Apixaban ma induċiex lil CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 f’konċentrazzjoni sa 20 µM. Għalhekk, apixaban mhuwiex mistenni li jibdel l-eliminazzjoni metabolika ta’ prodotti mediċinali ko‑amministrati li huma metabolizzati minn dawn l-enzimi. Apixaban mhuwiex inibitur sinifikanti ta’ P‑gp.

Fi studji mwettqa f’individwi b’saħħithom, kif deskritt hawn taħt, apixaban ma bidilx b’mod sinifikanti l-farmakokinetika ta’ digoxin, naproxen, jew atenolol.

*Digoxin*

L-għoti fl-istess ħin ta’ apixaban (20 mg darba kuljum) u digoxin (0.25 mg darba kuljum), substrat ta’ P‑gp, ma affettwax l-AUC jew is-Cmax ta’ digoxin. Għalhekk, apixaban ma jimpedixxix it-trasport tas-substrat medjat ta’ P‑gp.

*Naproxen*

L-għoti fl-istess ħin ta’ doża waħda ta’ apixaban (10 mg) u naproxen (500 mg), NSAID użat b’mod komuni, ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew is-Cmax ta’ naproxen.

*Atenolol*

L-għoti fl-istess ħin ta’ doża waħda ta’ apixaban (10 mg) u atenolol (100 mg), imblokkatur tal-beta komuni, ma bidilx il-farmakokinetika ta’ atenolol.

Faħam attivat

Amministrazzjoni ta’ faħam attivat tnaqqas l-esponiment ta’ apixaban (ara sezzjoni 4.9).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Ma twettqux studji ta’ interazzjoni f’pazjenti pedjatriċi. Id-*data* ta’ interazzjoni msemmija hawn taħt inkisbet fl-adulti u t-twissijiet f’sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx *data* dwar l-użu ta’ apixaban f’nisa tqal. Studji f’annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bћala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax apixaban waqt it-tqala.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk apixaban jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta’ apixaban fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju gћat-tarbija li qed tiġi mredda’ ma jistax jiġi eskluż.

Gћandha tittieћed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigћ jew twaqqafx it-trattament b’apixaban, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament gћall-mara.

Fertilità

Studji f’annimali li ngħataw apixaban ma wrew ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Eliquis m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*Poplazzjoni adulta*

Apixaban ġie investigat f’iktar minn 7 studji kliniċi ta’ Fażi III li kienu jinkludu iktar minn 21 000 pazjent: iktar minn 5 000 pazjent fi studji dwar VTEp, iktar minn 11 000 pazjent fi studji dwar NVAF u iktar minn 4 000 pazjent fi studji dwar it-trattament ta’ VTE (VTEt), għal medja ta’ esponiment totali ta’ 20 jum, 1.7 snin u 221 jum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi komuni kienu emorraġija, kontużjoni, epistassi, u ematoma (ara Tabella 2 għall-profil u l-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi skont l-indikazzjoni).

Fl-istudji dwar VTEp, b’kollox, 11% tal-pazjenti ttrattati b’apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum kellhom reazzjonijiet avversi. L-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 10% fl-istudji dwar apixaban kontra enoxaparin.

Fl-istudji dwar NVAF, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 24.3% fl-istudji dwar apixaban kontra warfarin u ta’ 9.6% fl-istudju dwar apixaban kontra l-aspirina. Fl-istudju dwar apixaban kontra warfarin, l-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm gastrointestinali maġġuri ISTH (li jinkludi n-naħa ta’ fuq tal-GI, il-parti t’isfel tal-GI, u ħruġ ta’ demm mir-rektum) b’apixaban kienet ta’ 0.76%/sena. L-inċidenza ta’ ħruġ ta’ demm intraokulari maġġuri ISTH b’apixaban kienet ta’ 0.18%/sena.

Fl-istudji dwar VTEt, l-inċidenza globali ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ ħruġ ta’ demm b’apixaban kienet ta’ 15.6% fl-istudju dwar apixaban kontra enoxaparin/warfarin u ta’ 13.3% fl-istudju dwar apixaban kontra plaċebo (ara sezzjoni 5.1).

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 2 turi r-reazzjonijiet avversi elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli) fl-adulti għal VTEp, NVAF u VTEt u f’pazjenti pedjatriċi mill-età ta’ 28 jum sa <18‑il sena għal VTEt u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati f’Tabella 2 għal pazjenti pedjatriċi ttieħdu minn studju CV185325, fejn dawn irċevew apixaban għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti:

**Tabella 2: Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi**

| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux obbligatorja tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp)** | **Prevenzjoni ta’ puplesija u emboliżmu sistemiku f’pazjenti adulti b’NVAF, b’fattur ta’ riskju wieħed jew aktar (NVAF)** | **Trattament ta’ DVT u PE, u prevenzjoni ta’ DVT u PE rikorrenti (VTEt) f’pazjenti adulti** | **Trattament ta’ VTE u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa inqas minn <** **18‑il sena** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika* | | | | |
| Anemija | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Tromboċitopenija | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fis-sistema immunitarja* | | | | |
| Sensittività eċċessiva, edema allerġika u Anafilassi | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni‡ |
| Prurite | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni\* | Komuni |
| Anġjoedema | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema nervuża* | | | | |
| Emorraġija fil-moħħ† | Mhux magħruf | Mhux komuni | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi fl-għajnejn* | | | | |
| Emorraġija fl-għajnejn (inkluża emorraġija konġuntivali) | Rari | Komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi vaskulari* | | | | |
| Emorraġija, ematoma | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Pressjoni baxxa (inkluża pressjoni proċedurali baxxa) | Mhux komuni | Komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija ġol-addome | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* | | | | |
| Epistassi | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Emoptisi | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-passaġġ respiratorju | Mhux magħruf | Rari | Rari | Mhux magħruf |
| *Disturbi gastro-intestinali* | | | | |
| Nawsja | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija gastro-intestinali | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-murliti | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Emorraġija fil-ħalq | Mhux magħruf | Mhux komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Ematokeżija | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija fir-rektum, ħruġ ta’ demm fil-ħanek | Rari | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija retroperitonali | Mhux magħruf | Rari | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-fwied u fil-marrara* | | | | |
| Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demm, żieda fil-livell ta’ bilirubin fid-demm | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Żieda fil-gamma-glutamyltransferase | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Mhux magħruf |
| Żieda fl-alanine aminotransferase | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| *Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda* | | | | |
| Raxx tal-ġilda | Mhux magħruf | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| Alopeċja | Rari | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Eritema multiforme | Mhux magħruf | Rari ħafna | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| Vaskulite fil-ġilda | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi* | | | | |
| Emorraġija fil-muskoli | Rari | Rari | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja* | | | | |
| Ematurja | Mhux komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Nefropatija relatata mal-antikoagulanti | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| *Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider* | | | | |
| Emorraġija mhux normali fil-vaġina, emorraġija uroġenitali | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni | Komuni ħafna§ |
| *Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata* | | | | |
| Fsada fis-sit tal-applikazzjoni | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Investigazzjonijiet* | | | | |
| Demm pożittiv okkult | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| *Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura* | | | | |
| Kontużjoni | Komuni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija ta’ wara l-proċedura (inklużi ematoma ta’ wara l-proċedura, emorraġija tal-ferita, ematoma fis-sit tat-titqib tal-vina/arterja u emorraġija fis-sit tal-kateter), tnixxija minn ferita, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni (inkluża ematoma fis-sit tal-inċiżjoni), emorraġija operattiva | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Emorraġija trawmatika | Mhux magħruf | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |

\* Ma kienx hemm okkorrenzi ta’ ħakk ġeneralizzat f’CV185057 (prevenzjoni fit-tul ta’ VTE).

† It-terminu “Emorraġija fil-moħħ” jiġbor fih l-emorraġiji intrakranjali u intraspinali kollha (jiġifieri, puplesija emorraġika jew emorraġiji putameni, ċerebellari, intraventrikulari jew subdurali).

‡ Din tinkludi reazzjoni anafilattika, sensittività eċċessiva għall-mediċina, u sensittività eċċessiva.

§ Tinkludi ħruġ ta’ demm mestrwali qawwi, ħruġ ta’ demm bejn iċ-ċikli mestrwali, u emorraġija fil-vaġina.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà ta’ apixaban ġiet investigata fi studji kliniċi, wieħed ta’ Fażi I u 3 ta’ Fażi II/III, li kienu jinkludu 970 pazjent. Minn dawn, 568  irċevew doża waħda jew aktar ta’ apixaban għal medja ta’ esponiment totali ta’ 1, 24, 331 u 80 jum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti rċevew dożi aġġustati skont il-piż ta’ formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban.

B’mod globali, il-profil tas-sigurtà ta’ apixaban f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa inqas minn 18‑il sena kien simili għal dak fl-adulti u kien ġeneralment konsistenti fil-gruppi ta’ età pedjatriċi differenti.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni f’pazjenti pedjatriċi kienu epistassi, u emorraġija mhux normali fil-vaġina (ara Tabella 2 għall-profil tar-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi skont l-indikazzjoni).

F’pazjenti pedjatriċi, l-epistassi (komuni ħafna), l-emorraġija mhux normali fil-vaġina (komuni ħafna), is-sensittività eċċessiva u l-anafilassi (komuni), il-ħakk (komuni), il-pressjoni baxxa (komuni), l-ematokeżija (komuni), iż-żieda fl-aspartate aminotransferase (komuni), l-alopeċja (komuni), u l-emorraġija ta’ wara l-proċedura (komuni) ġew irrappurtati b’mod aktar frekwenti meta mqabbla ma’ adulti ttrattati b’apixaban, iżda kienu fl-istess kategorija tal-frekwenza bħall-pazjenti pedjatriċi fil-fergħa tal-istandard tal-kura (SOC); l-unika eċċezzjoni kienet emorraġija mhux normali fil-vaġina, li ġiet irrappurtata bħala komuni fil-fergħa tal-SOC. Fil-każijiet kollha barra każ wieħed, ġew irrappurtati żidiet fit-transaminase tal-fwied f’pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu kimoterapija fl-istess ħin għal tumur malinn sottostanti.

L-użu ta’ apixaban jista’ jkun assoċjat ma’ riskju miżjud ta’ fsada moħbija jew li tidher minn kwalunkwe tessut jew organu, li tista’ tirriżulta f’anemija wara emorraġija. Is-sinjali, sintomi u severità jvarjaw skont il-post u l-grad jew firxa tal-fsada (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ apixaban tista’ tirriżulta f’riskju akbar ta’ fsada. Fil-każ ta’ kumplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament għandu jitwaqqaf u s-sors tal-fsada għandu jiġi investigat. Għandu jiġi kkunsidrat il-bidu ta’ trattament adegwat, eż., emostasi kirurġika, trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska jew l-għoti ta’ sustanza għat-treġġigħ lura ta’ inibituri ta’ fattur Xa (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi kkontrollati, apixaban mogħti mill-ħalq f’individwi adulti b’saħħithom f’dożi sa 50 mg kuljum għal 3 sa 7 ijiem (25 mg darbtejn kuljum (bid) għal 7 ijiem jew 50 mg darba kuljum (od) għal 3 ijiem) ma kellu ebda reazzjoni avversa klinikament relevanti.

F’individwi adulti b’saħħithom, l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat sagħtejn u 6 sigħat wara l-inġestjoni ta’ doża ta’ 20 mg ta’ apixaban naqqset il-medja tal-AUC ta’ apixaban b’50% u 27%, rispettivament, u ma kellha l-ebda impatt fuq is-Cmax. Il-*half‑life* medja ta’ apixaban naqset minn 13.4 sigħat meta apixaban ingħata waħdu, għal 5.3 sigħat u 4.9 sigħat, rispettivament, meta l-faħam attivat ingħata sagħtejn u 6 sigħat wara apixaban. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat tista’ tkun utli fl-immaniġġjar ta’ doża eċċessiva ta’ apixaban jew inġestjoni aċċidentali.

L-emodijaliżi naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’individwi adulti b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), meta ġiet amministrata doża waħda ta’ apixaban 5 mg mill-ħalq. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

Għal sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġigħ lura ta’ antikoagulazzjoni minħabba fsada ta’ theddida għall-ħajja jew mhux ikkontrollata, sustanza għat-treġġigħ lura ta’ inibituri tal-fattur Xa (andexanet alfa) hija disponibbli (ara sezzjoni 4.4). It-treġġigħ lura tal-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban, kif indikat mill-bidliet fl-eżami tal-ġenerazzjoni tat-trombina, kien evidenti fi tmiem l-infużjoni u laħaq il-valuri tal-linja bażi fi żmien 4 sigħat wara l-bidu tal-infużjoni ta’ 30 minuta ta’ PCC b’4 fatturi f’individwi b’saħħithom. Madankollu, ma hemm ebda esperjenza klinika bl-użu ta’ prodotti PCC b’4 fatturi biex titreġġa’ lura l-fsada f’individwi li ngħataw apixaban. Bħalissa ma hemm ebda esperjenza bl-użu tal-fattur VIIa rikombinanti f’individwi li jirċievu apixaban. Dożaġġ mill-ġdid tal-fattur VIIa rikombinanti jista’ jitqies u jiġi titrat skont it-titjib tal-fsada.

Aġent speċifiku għat-treġġigħ lura (andexanet alfa) li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta’ apixaban mhuwiex determinat fil-popolazzjoni pedjatrika (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ andexanet alfa). Jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati t-trasfużjoni ta’ plażma ffriżata friska, l-għoti ta’ konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) jew fattur VIIa rikombinanti.

Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma’ espert fuq il-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f’każ ta’ ħruġ ta’ demm maġġuri.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antitrombotiċi, inibituri tal-fattur dirett Xa, Kodiċi ATC: B01AF02

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Apixaban huwa inibitur tas-sit attiv selettiv ħafna u dirett, riversibbli, orali u qawwi ta’ fattur Xa. Ma jeħtieġx antithrombin III għal attività antitrombotika. Apixaban jinibixxi l-fattur Xa ħieles u marbut mad-demm magħqud, u l-attività ta’ prothrombinase. Apixaban ma għandu ebda effett dirett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda jinibixxi indirettament l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta minn trombina. Billi jinibixxi l-fattur Xa, apixaban jimpedixxi l-ġenerazzjoni ta’ trombina u l-iżvilupp ta’ thrombus. Studji prekliniċi ta’ apixaban f’mudelli ta’ annimali wrew effikaċja antitrombotika fil-prevenzjoni ta’ trombożi arterjali u venuża f’dożi li ppreservaw l-emostażi.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban jirriflettu l-mekkaniżmu ta’ azzjoni (inibizzjoni FXa). B’konsegwenza tal-inibizzjoni ta’ FXa, apixaban itawwal it-testijiet tat-tgħaqid tad-demm. bħall-ħin għal prothrombin (PT), l-INR u l-ħin għal tromboplastina parzjali attivat (aPTT). Fl-adulti, it-tibdiliet osservati fit-testijiet tat-tgħaqid tad-demm bid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta’ varjabbiltà. Mhumiex rakkomandati biex jivvalutaw l-effetti farmakodinamiċi ta’ apixaban. Fl-assaġġ tal-ġenerazzjoni tat-trombina, apixaban naqqas il-potenzjal tat-trombina endoġena, kejl tal-ġenerazzjoni tat-trombina fil-plażma tal-bniedem.

Apixaban juri wkoll attività kontra l-Fattur Xa (AXA) kif inhu evidenti fit-tnaqqis tal-attività tal-enzimi tal-Fattur Xa f’kits AXA kummerċjali multipli, madankollu, ir-riżultati huma differenti bejn kit u ieħor. Ir-riżultati mill-istudji pedjatriċi ta’ apixaban jindikaw li r-relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA hija konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti. Dan joffri appoġġ għall-mekkaniżu ta’ azzjoni dokumentat ta’ apixaban bħala inibitur selettiv ta’ FXa. Ir-riżultati ta’ AXA ppreżentati hawn taħt inkisbu bl-użu tal-assaġġ ta’ Apixaban Kontra l-Xa Likwidu STA®.

Fil-livelli tal-piż minn 9 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185155, il-medja ġeometrika (%CV) AXA minima u AXA massima varjaw bejn 27.1 (22.2) ng/mL u 71.9 (17.3) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) Cminss u Cmaxss ta’ 30.3 (22) ng/mL u 80.8 (16.8) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 2.5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185362, il-medja ġeometrika (%CV) AXA minima u AXA massima varjaw bejn 67.1 (30.2) ng/mL u 213 (41.7) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) Cminss u Cmaxss ta’ 71.3 (61.3) ng/mL u 230 (39.5) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

Fil-livelli tal-piż minn 6 sa ≥ 35 kg fl-Istudju CV185325, il-medja ġeometrika (%CV) AXA minima u AXA massima varjaw bejn 47.1 (57.2) ng/mL u 146 (40.2) ng/mL, li jikkorrispondu għall-medja ġeometrika (%CV) Cminss u Cmaxss ta’ 50 (54.5) ng/mL u 144 (36.9) ng/mL. L-esponimenti miksuba f’dawn il-firxiet ta’ AXA bl-użu ta’ kors tad-dożaġġ pedjatriku kienu komparabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ apixaban ta’ 5 mg darbtejn kuljum.

L-esponiment fi stat fiss u l-attività kontra Fattur Xa mbassra għall-istudji pedjatriċi jissuġġerixxu li l-bidliet mill-ogħla punt sa dak l-aktar baxx fil-konċentrazzjonijiet ta’ apixaban u l-livelli AXA kienu madwar 3 darbiet aktar (min, mass: 2.65‑3.22) fil-popolazzjoni globali.

Għalkemm it-trattament b’apixaban ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-espożizzjoni, l-eżami tal-anti‑Fattur Xa kwantitattiv ikkalibrat jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien dwar l-espożizzjoni ta’ apixaban jista’ jgħin biex joffri informazzjoni f’deċiżjonijiet kliniċi, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Trattament ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE) u prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 28 jum sa <* *18‑il sena*

Studju CV185325 kien studju b’ħafna ċentri, open‑label, ikkontrollat b’mod attiv, fejn il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali ta’ apixaban għat-trattament ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi. Dan l-istudju deskrittiv dwar l-effikaċja u s-sigurtà kien jinkludi 217‑il pazjent pedjatriku li kienu jeħtieġu trattament ta’ antikoagulazzjoni għal VTE u għal prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti; 137 pazjent fil-grupp ta’ età 1 (12 sa < 18‑il sena), 44 pazjent fil-grupp ta’ età 2 (sentejn sa < 12‑il sena), 32 pazjent fil-grupp ta’ età 3 (28 jum sa <sentejn) u 4 pazjenti fil-grupp ta’ età 4 (mit-twelid sa < 28 jum). L-indiċi VTE ġie kkonfermat b’immaġni, u ġie aġġudikat b’mod indipendenti.Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti ġew ittrattati b’antikoagulazzjoni SOC sa 14-il jum (it-tul medju (SD) tat-trattament b’antikoagulazzjoni SOC qabel il-bidu tal-medikazzjoni tal-istudju kien ta’ 4.8 (2.5) jiem, u 92.3% tal-pazjenti bdew ≤ 7 ijiem). Dawn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali skont proporzjon ta’ 2:1 għal formulazzjoni adattata għall-età ta’ apixaban (dożi aġġustati għall-piż ekwivalenti għal doża qawwija tal-bidu ta’ 10 mg BID għal 7 ijiem segwiti minn 5 mg BID f’adulti) jew SOC. Għal pazjenti b’età minn sentejn sa < 18 ‑il sena, is-SOC kienet tinkludi eparini ta’ piż molekulari baxx (LMWH), eparini mhux frazzjonati (UFH) jew antagonisti ta’ vitamina K (VKA). Għal pazjenti b’età minn 28 jum sa < sentejn, is-SOC se tkun limitata għall-eparini (UFH jew LMWH). Il-fażi ewlenija tat-trattament damet 42 sa 84 jum għal pazjenti ta’ < sentejn, u 84 jum f’pazjenti ta’ > sentejn. Pazjenti minn età ta’ 28 jum sa < 18-il sena li ġew randomizzati biex jirċievu apixaban kellhom l-għażla li jkomplu t-trattament b’apixaban għal 6 sa 12-il ġimgħa addizzjonali fil-Fażi ta’ Estensjoni.

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien il-kompost tal-VTE rikorrenti kollha bis-sintomi u mingħajr sintomi, aġġudikati u kkonfermati permezz ta’ immaġni, u mewt relatata ma’ VTE. L-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta’ trattament ma kellu mewt relatata ma’ VTE. Total ta’ 4 (2.8%) pazjenti fil-grupp ta’ apixaban u 2 (2.8%) pazjenti fil-grupp tas-SOC kellhom mill-inqas VTE rikorrenti wieħed aġġudikat, bis-sintomi jew mingħajr sintomi.

It-tul ta’ żmien medjan ta’ esponiment f’143 pazjent ittrattati fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 84.0 jum.

L-esponiment qabeż l-84 jum f’67 (46.9%) pazjent. Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà ta’ kompost ta’ ħruġ ta’ demm Maġġuri u CRNM deher f’2 (1.4%) pazjenti li kienu qed jieħdu apixaban kontra pazjent wieħed (1.4%) tal-grupp SOC, b’RR ta’ 0.99 (95% CI 0.1;10.8). Fil-każijiet kollha, dan kien jikkonċerna ħruġ ta’ demm CRNM. Ħruġ ta’ demm minuri ġie rrappurtat f’51 (35.7%) pazjent fil-grupp ta’ apixaban u 21 (29.6%) pazjent fil-grupp SOC, b’RR ta’ 1.19 (95% CI 0.8; 1.8).

Ħruġ ta’ demm maġġuri kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew aktar mill-kriterji li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm fatali; (ii) ħruġ ta’ demm klinikament ċar assoċjat ma’ tnaqqis fl-Hgb ta’ mill-inqas 20 g/L (2 g/dL) f’perjodu ta’ 24 siegħa; (iii) ħruġ ta’ demm li kien retroperitoneali, pulmonari, intrakranjali,jew inkella li jinvolvi s-sistema nervuża ċentrali; u (iv) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent kirurġiku f’sala tal-operazzjonijiet (inkluż radjoloġija ta’ intervent).

Ħruġ ta’ demm CRNM kien definit bħala li jissodisfa wieħed jew it-tnejn li ġejjin: (i) ħruġ ta’ demm ċar li għalih jingħata prodott tad-demm, u li ma huwiex direttament attribwibbli għall-kundizzjoni medika sottostanti tal-individwu u (ii) ħruġ ta’ demm li jirrikjedi intervent mediku jew kirurġiku biex tiġi rrestawrata l-emostasi, għajr f’sala tal-operazzjonijiet.

Ħruġ ta’ demm minuri kien definit bħala kwalunkwe evidenza ċara jew makroskopika ta’ ħruġ ta’ demm li ma tissodisfax il-kriterji ta’ hawn fuq jew għal ħruġ ta’ demm maġġuri jew għal ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti. Ħruġ ta’ demm mestrwali, kien ikklassifikat bħala avveniment ta' ħruġ ta’ demm minuri għajr ħruġ ta’ demm mhux maġġuri u klinikament rilevanti.

Fi 53 pazjent li daħlu fil-fażi ta’ estensjoni u ġew ittrattati b’apixaban, l-ebda avveniment ta’ VTE rikorrenti sintomatiku u asintomatiku jew mortalità relatata ma’ VTE ma ġie rrappurtat. L-ebda pazjent fil-Fażi ta’ Estensjoni ma esperjenza avveniment ta’ ħruġ ta’ demm Maġġuri aġġudikat jew CRNM. Tmien (8/53; 15.1%) pazjenti fil-Fażi ta’ Estensjoni esperjenzaw avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm Minuri.

Kien hemm 3 imwiet fil-grupp ta’ apixaban u mewta waħda fil-grupp tas-SOC, li kollha kemm huma ġew ivvalutati mill-investigatur bħala mwiet mhux marbuta mat-trattament. L-ebda waħda minn dawn l-imwiet ma kienet minħabba VTE jew avveniment ta’ ħruġ ta’ demm, skont l-aġġudikazzjoni li saret mill-kumitat indipendenti tal-aġġudikazzjoni tal-avvenimenti.

Il-bażi tad-*data* tas-sigurtà għal apixaban f’pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq l-Istudju CV185325 għat-trattament ta’ VTE u l-prevenzjoni ta’ VTE rikorrenti, supplimentat bl-istudju PREVAPIX-ALL u l-istudju SAXOPHONE fil-profilassi primarja ta’ VTE, u l-istudju ta’doża waħda CV185118.

Jinkludi 970 pazjent pedjatriku, li 568 minnhom irċevew apixaban.

M’hemm l-ebda indikazzjoni pedjatrika awtorizzata għall-profilassi primarja ta’ tromboemboliżmu venuż (VTE).

*Prevenzjoni ta’ VTE f’pazjenti pedjatriċi b’lewkimja limfoblastika akuta jew limfoma limfoblastika (ALL, LL)*

Fl-istudju PREVAPIX‑ALL, total ta’ 512‑il pazjent b’età minn ≥ 1 sa < 18‑il sena b’dijanjożi ġdida ta’ ALL jew LL, li għaddejjin minn kimoterapija ta’ induzzjoni li tinkludi l-asparaġinażi permezz ta’ apparat ta’ aċċess għall-vini ċentrali tat-tip ‘indwelling’, intgħażlu b’mod każwali 1:1 għal tromboprofilassi open‑label b’apixaban jew bi standard tal-kura (mingħajr antikoagulazzjoni sistemika). Apixaban ingħata abbażi ta’ kors b’doża fissa, mogħtija skont il-livell tal-piż tal-ġisem, imfassal biex jipproduċi esponimenti paragunabbli ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew 2.5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 3). Apixaban ġie pprovdut bħala pillola ta’ 2.5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul ta’ żmien medjan tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 25 jum.

**Tabella 3: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju PREVAPIX‑ALL**

| Firxa tal-Piż | Skeda tad-dożaġġ |
| --- | --- |
| 6 sa < 10.5 kg | 0.5 mg darbtejn kuljum |
| 10.5 sa < 18 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 2.5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien kompost ta’ trombożi fil-vini tal-fond mhux fatali, aġġudikata u bis-sintomi u mingħajr sintomi, emboliżmu pulmonari, trombożi tas-sinus venuża ċerebrali, u mewt marbuta ma’ tromboemboliżmu venuż. L-inċidenza tal-punt aħħari primarju tal-effikaċja kienet ta’ 31 (12.1%) fil-grupp ta’ apixaban kontra 45 (17.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. It-tnaqqis tar-riskju relattiv ma kisibx sinifikanza.

Il-punti aħħarin tas-sigurtà kienu aġġudikati skont il-kriterji tal-ISTH. Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà, ħruġ ta’ demm maġġuri, seħħ f’0.8% tal-pazjenti f’kull grupp ta’ trattament. Ħruġ ta’ demm CRNM seħħ fi 11‑il pazjent (4.3%) fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 pazjenti (1.2%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-aktar avveniment ta’ ħruġ ta’ demm CRNM komuni li kkontribwixxa għad-differenza fit-trattament kien epistassi ħafifa għal moderata fl-intensità. Avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm minuri seħħew f’37 pazjent fil-grupp ta’ apixaban (14.5%) u f’20 pazjent (7.8%) fil-grupp tal-istandard tal-kura.

*Prevenzjoni ta’ tromboemboliżmu (TE) f’pazjenti pedjatriċi b’mard tal-qalb konġenitali jew miksub*

SAXOPHONE kien studju komparattiv b’ħafna ċentri, open‑label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali 2:1 ta’ pazjenti b’età minn 28 jum sa < 18‑il sena b’mard tal-qalb konġenitali jew miksub li jeħtieġu antikoagulazzjoni. Il-pazjenti rċivew jew tromboprofilassi b’apixaban jew bi standard tal-kura b’antagonist ta’ vitamina K, jew eparina ta’ piż molekulari baxx. Apixaban ingħata abbażi ta’ kors b’doża fissa, mogħtija skont il-livell tal-piż tal-ġisem, imfassal biex jipproduċi esponimenti li jistgħu jitqabblu ma’ dawk li dehru f’adulti li rċevew doża ta’ 5 mg darbtejn kuljum (ara Tabella 4). Apixaban ġie pprovdut bħala pillola ta’ 5 mg, pillola ta’ 0.5 mg, jew soluzzjoni orali ta’ 0.4 mg/mL. It-tul ta’ żmien medju tal-esponiment fil-grupp ta’ apixaban kien ta’ 331 jum.

**Tabella 4: Dożaġġ ta’ apixaban fl-istudju SAXOPHONE**

| Firxa tal-Piż | Skeda tad-dożaġġ |
| --- | --- |
| 6 sa < 9 kg | 1 mg darbtejn kuljum |
| 9 sa < 12 kg | 1.5 mg darbtejn kuljum |
| 12 sa < 18 kg | 2 mg darbtejn kuljum |
| 18 sa < 25 kg | 3 mg darbtejn kuljum |
| 25 sa < 35 kg | 4 mg darbtejn kuljum |
| ≥ 35 kg | 5 mg darbtejn kuljum |

Il-punt aħħari primarju tas-sigurtà, kompost ta’ ħruġ ta’ demm aġġudikat CRNM, maġġuri, u definit skont l-ISTH, seħħ f’pazjent wieħed (0.8%) minn 126 pazjent fil-grupp ta’ apixaban u fi 3 (4.8%) minn 62 pazjent fil-grupp tal-istandard tal-kura. Il-punti aħħarin sekondarji tas-sigurtà tal-avvenimenti kollha ta’ ħruġ ta’ demm CRNM, aġġudikati, u maġġuri kienu simili fl-inċidenza fiż-żewġ gruppi ta’ trattament. Il-punt aħħari sekondarju tas-sigurtà tat-twaqqif tal-mediċina minħabba avveniment avvers, intollerabbiltà, jew ħruġ ta’ demm, kien irrappurtat f’7 (5.6%) individwi fil-grupp ta’ apixaban u f’individwu wieħed (1.6%) fil-grupp tal-istandard tal-kura. L-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta’ trattament ma esperjenzaw avveniment tromboembolitiku. Ma kien hemm l-ebda mewt fiż-żewġ gruppi ta’ trattament.

Dan l-istudju kien imfassal b’mod prospettiv għal effikaċja u sigurtà deskrittivi minħabba l-inċidenza baxxa mistennija ta’ TE u ta’ avvenimenti ta’ ħruġ ta’ demm f’din il-popolazzjoni. Minħabba l-inċidenza baxxa ta’ TE osservata f’dan l-istudju, ma setgħet tiġi stabbilita l-ebda evalwazzjoni definittiva tar-riskju u l-benefiċċji.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji għat-trattament ta’ tromboemboliżmu venuż b’Eliquis f’wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2. Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Apixaban jiġi assorbit malajr u jilħaq il-konċentrazzjoni massima (Cmax) f’pazjenti pedjatriċi madwar sagħtejn wara l-għoti ta’ doża waħda.

Fl-adulti, il-bijodisponibbiltà assoluta ta’ apixaban hija ta’ madwar 50% għal dożi sa 10 mg. Apixaban jiġi assorbit malajr b’konċentrazzjonijiet massimi (Cmax) li jidhru 3 sa 4 sigħat wara li tittieħed il-pillola. It-teħid mal-ikel ma jaffettwax l-AUC jew is-Cmax ta’ apixaban fid-doża ta’ 10 mg. Apixaban jista’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Apixaban juri farmakokinetika lineari b’żidiet proporzjonali tad-doża fl-espożizzjoni għal dożi orali ta’ mhux aktar minn 10 mg. F’dożi ta’ ≥ 25 mg, apixaban juri assorbiment limitat ta’ dissoluzzjoni b’bijodisponibbiltà mnaqqsa. Il-parametri ta’ espożizzjoni ta’ Apixaban juru varjabbiltà baxxa għal moderata riflessa minn varjabbiltà fi ħdan l-individwu u bejn l-individwi ta’ ~20% CV u ~30% CV, rispettivament.

Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg sospiżi f’30 mL ta’ ilma, l-espożizzjoni kienet paragunabbli ma’ espożizzjoni wara l-għoti mill-ħalq ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. Wara l-għoti mill-ħalq ta’ 10 mg ta’ apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta’ 5 mg ma’ 30 g ta’ puree tat-tuffieħ, is-Cmax u l-AUC kienu 21% u 16% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla mal-għoti ta’ 2 pilloli sħaħ ta’ 5 mg. It-tnaqqis fl-esponiment mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti.

Wara l-għoti ta’ pillola mfarrka ta’ 5 mg ta’ apixaban sospiża f’60 mL ta’ G5W u mogħtija permezz ta’ tubu nażogastriku, l-espożizzjoni kienet simili għall-espożizzjoni osservata fi studji kliniċi oħrajn li kienu jinvolvu individwi b’saħħithom li kienu qed jirċievu doża waħda mill-ħalq ta’ pillola ta’ 5 mg ta’ apixaban.

Fid-dawl tal-profil farmakokinetiku, proporzjonali mad-doża u prevedibbli ta’ apixaban, ir-riżultati tal-bijodisponibbiltà mill-istudji li saru huma applikabbli għal dożi aktar baxxi ta’ apixaban.

Distribuzzjoni

Fl-adulti, l-irbit mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin huwa madwar 87%. Il-volum ta’ distribuzzjoni (Vss) huwa madwar 21 litru.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Apixaban għandu aktar minn rotta ta’ eliminazzjoni waħda. Mid-doża ta’ apixaban mogħtija lill-adulti, madwar 25% ġiet irkuprata bħala metaboliti, bil-maġġoranza rkuprata fl-ippurgar. Fl-adulti, l-eliminazzjoni renali ta’ apixaban tammonta għal madwar 27% tal-eliminazzjoni totali. Kontribuzzjonijiet addizzjonali mill-eskrezzjoni intestinali biljari u diretta ġew osservati fi studji kliniċi u mhux kliniċi, rispettivament.

Fl-adulti, apixaban għandu eliminazzjoni totali ta’ madwar 3.3 L/h u half‑life ta’ madwar 12‑il siegħa. F’pazjenti pedjatriċi, apixaban għandu eliminazzjoni totali apparenti ta’ madwar 3.0 L/h.

O‑demethylation u hydroxylation fil-frazzjoni ta’ 3‑oxopiperidinyl huma s-siti maġġuri ta’ bijotrasformazzjoni. Apixaban jiġi metabolizzat prinċipalment permezz ta’ CYP3A4/5 b’kontribuzzjonijiet minuri minn CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, u 2J2. Apixaban mhux mibdul huwa l-komponent maġġuri relatat mas-sustanza attiva fil-plażma tal-bniedem mingħajr ebda metabolit attiv li jiċċirkola preżenti. Apixaban huwa substrat ta’ proteini tat-trasport, P‑gp u l-proteina ta’ reżistenza ta’ kanċer tas-sider (BCRP).

Indeboliment tal-kliewi

F’pazjenti pedjatriċi ta’ ≥ sentejn, indeboliment sever tal-kliewi huwa definit bħala rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) inqas minn 30 mL/min/1.73 m2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Fl-Istudju CV185325, f’pazjenti ta’ inqas minn sentejn, il-limiti li jiddefinixxu indeboliment sever tal-kliewi skont is-sess u l-età ta’ wara t-twelid huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5 hawn taħt; kull wieħed jikkorrispondi għal eGFR <30 mL/min/1.73 m2 tal-BSA għal pazjenti ta’ ≥ sentejn.

**Tabella 5: Limiti tal-eliġibilità tal-eGFR għall-istudju CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Età ta’ wara t-twelid (sess)** | **Firxa ta’ referenza tal-GFR (mL/min/1.73 m2)** | **Limitu tal-eliġibbiltà għall-eGFR\*** |
| ġimgħa (irġiel u nisa) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 ġimgħat (irġiel u nisa) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 ġimgħat sa < sentejn (irġiel u nisa) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12-il sena (irġiel u nisa) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13-17-il sena (irġiel) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13-17-il sena (nisa) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Il-limitu tal-eliġibbiltà għall-parteċipazzjoni fl-istudju CV185325, fejn ir-rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ġiet ikkalkulata skont l-ekwazzjoni ta’ Schwartz aġġornata (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Dan il-limitu għal kull protokoll kien jikkorrispondi għal eGFR li taħtha pazjent prospettiv kien ikkunsidrat li kellu “funzjoni tal-kliewi inadegwata” li pprekludiet il-parteċipazzjoni fl-Istudju CV185325. Kull limitu ġie definit bħala eGFR < 30% ta’ devjazzjoni standard (SD) waħda taħt il-firxa ta’ referenza tal-GFR għall-età u s-sess. Il-valuri ta’ limitu għal pazjenti ta’ < sentejn jikkorrispondu għal eGFR < 30 mL/min/1.73 m2, id-definizzjoni konvenzjonali ta’ insuffiċjenza severa tal-kliewi f’pazjenti ta’ > sentejn. | | |

Pazjenti pedjatriċi b’rati ta’ filtrazzjoni glomerulari ≤ 55 mL/min/1.73 m2 ma pparteċipawx fl-Istudju CV185325, għalkemm dawk b’livelli ħfief għal moderati ta’ indeboliment tal-kliewi (eGFR ≥ 30 sa < 60 mL/min/1.73 m2 tal-BSA) kienu eliġibbli. Abbażi tad-*data* f’adulti u d-*data* limitata fil-pazjenti pedjatriċi kollha ttrattati b’apixaban, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f’pazjenti pedjatriċi b’insuffiċjenza ħafifa għal moderata tal-kliewi. Apixaban mhuwiex rakkomandat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-adulti, ma kien hemm ebda impatt ta’ funzjoni renali indebolita fuq il-konċentrazzjoni massima ta’ apixaban. Kien hemm żieda fl-espożizzjoni ta’ apixaban korrelatata ma’ tnaqqis fil-funzjoni renali, kif ivvalutat permezz tal-eliminazzjoni tal-krejatinina mkejla. F’individwi b’indeboliment renali ħafif (eliminazzjoni tal-krejatinina 51‑80 mL/min), moderat (eliminazzjoni tal-krejatinina 30‑50 mL/min) u sever (eliminazzjoni tal-krejatinina 15‑29 mL/min), il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta’ apixaban (AUC) żdiedu b’16, 29, u 44% rispettivament, meta mqabbla ma’ individwi b’eliminazzjoni tal-krejatinina normali. L-indeboliment renali ma kellu ebda effett evidenti fuq ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plażma u l-attività kontra l-Fattur Xa.

F’individwi adulti b’mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), l-AUC ta’ apixaban żdied b’36% meta ngħatat doża waħda ta’ apixaban 5 mg eżatt wara l-emodijaliżi, meta mqabbel ma’ dak osservat f’individwi b’funzjoni normali tal-kliewi. L-emodijaliżi, mibdija sagħtejn wara l-amministrazzjoni ta’ doża waħda ta’ apixaban 5 mg, naqqset l-AUC ta’ apixaban b’14% f’dawn l-individwi b’ESRD, li tikkorrispondi għal tneħħija ta’ apixaban ta’ 18 mL/min bid-dijaliżi. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijaliżi hija mezz effettiv ta’ kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta’ apixaban.

Indeboliment tal-fwied

Apixaban ma ġiex studjat f’pazjenti pedjatriċi b’indeboliment tal-fwied.

Fi studju tal-adulti li jqabbel 8 individwi b’indeboliment tal-fwied ħafif, punteġġ Child‑Pugh A ta’ 5 (n = 6) u ta’ 6 (n = 2), u 8 individwi b’indeboliment tal-fwied moderat, punteġġ Child‑Pugh B ta’ 7 (n = 6) u ta’ 8 (n = 2), ma’ 16‑il individwu ta’ kontroll b’saħħithom, il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta’ doża waħda ta’ apixaban 5 mg ma nbidlux f’individwi b’indeboliment tal-fwied. Tibdiliet fl-attività kontra l-Fattur Xa u l-INR kienu paragunabbli bejn individwi b’indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat u individwi b’saħħithom.

Sess

Id-differenzi bejn is-sessi fil-proprjetajiet farmakodinamiċi ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Fl-adulti, l-esponiment għal apixaban kien madwar 18% ogħla fin-nisa milli kien fl-irġiel.

Oriġini etnika u razza

Id-differenzi fil-proprjetajiet farmakokinetiċi marbuta mal-oriġini etnika u r-razza ma ġewx studjati f’pazjenti pedjatriċi.

Piż tal-ġisem

L-għoti ta’ apixaban lil pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq kors b’doża fissa skont il-livell tal-piż.

Fl-adulti, meta mqabbel ma’ espożizzjoni ta’ apixaban f’individwi b’piżijiet tal-ġisem ta’ 65 sa 85 kg, piż tal-ġisem > 120 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% espożizzjoni aktar baxxa u piż tal-ġisem < 50 kg kien assoċjat ma’ bejn wieħed u ieħor 30% espożizzjoni ogħla.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Fl-adulti, ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban fil-plażma u l-bosta punti ta’ tmiem PD (attività kontra l-Fattur Xa [AXA], INR, PT, aPTT) ġiet evalwata wara għoti ta’ firxa wiesgħa ta’ dożi (0.5 – 50 mg). B’mod simili, ir-riżultati mill-valutazzjoni PK/PD pedjatrika ta’ apixaban jindikaw relazzjoni lineari bejn il-konċentrazzjoni ta’ apixaban u AXA. Dan huwa konsistenti mar-relazzjoni dokumentata preċedentement fl-adulti.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta’ kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp embrijo‑fetali, u u tossiċità ġovanili, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-akbar effetti osservati fl-istudji ta’ effett tossiku minn dożi ripetuti kienu dawk relatati mal-azzjoni farmakodinamika ta’ apixaban fuq il-parametri ta’ koagulazzjoni tad-demm. Fl-istudji tat-tossiċità, instabet żieda bi ftit jew ebda żieda fit-tendenza tal-fsada. Madankollu, minħabba li dan jista’ jkun dovut għal sensittività iktar baxxa tal-ispeċi mhux kliniċi meta mqabbla mal-bnedmin, dan ir-riżultat għandu jiġi interpretat b’attenzjoni meta jiġi estrapolat għall-bniedem.

Fil-ħalib tal-far, instab proporzjon għoli ta’ ħalib għal plażma materna (Cmax ta’ madwar 8, AUC ta’ madwar 30), possibbilment minħabba trasport attiv għal ġol-ħalib.

**6.** **TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal-pillola

Lactose

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium (E468)

Sodium laurilsulfate (E487)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Iron oxide red (E172)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

Ladarba tiġi mħallta mal-ilma, mat-trab tal-ħalib għat-trabi jew mal-meraq tat-tuffieħ, it-taħlita likwida għandha tintuża fi żmien sagħtejn.

It-taħlita mal-puree tat-tuffieħ għandha tintuża minnufih.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Qartas tal-fojl tal-aluminju li ma jistax jinfetaħ mit-tfal b’1 x 0.5 mg granula miksija.

Qartas tal-fojl tal-aluminju li ma jistax jinfetaħ mit-tfal bi 3 x 0.5 mg granuli miksijin.

Qartas tal-fojl tal-aluminju li ma jistax jinfetaħ mit-tfal b’4 x 0.5 mg granuli miksijin.

Kull kartuna fiha 28 qartas.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Istruzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u l-għoti tad-doża huma pprovduti fl-istruzzjonijiet għall-użu.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7.** **DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/691/017

EU/1/11/691/018

EU/1/11/691/019

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta’ Mejju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta’ Jannar 2021

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea <https://www.ema.europa.eu>

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Ċ. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

**D.** **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

# A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

L-Italja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Il-Ġermanja

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

L-Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

# B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

# C. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

# D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li f’kull Stat Membru fejn Eliquis jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija li jagħtu riċetta għal Eliquis ikollhom aċċess għal/jingħataw dawn il-materjali edukattivi li ġejjin:

• Sommarju tal-Karaterristiċi tal-Prodott

• Gwida għat-tabib li ħa jikteb ir-riċetta

• Kartuna ta’ Twissija Għal Pazjent

Il-pazjenti u/jew il-persuni kollha li qed jieħu ħsieb il-pazjenti pedjatriċi li jirċievu Eliquis għandhom jiġu pprovduti Kard ta’ Twissija għall-Pazjent (ipprovduta f’kull pakkett tal-mediċina).

Elementi Ewlenin tal-Gwida għat-tabib li ħa jikteb ir-riċetta:

• Dettalji tal-popolazzjonijiet li potenzjalment għandhom riskju akbar ta’ fsada

• Dożi rrakkomandati u gwida fuq il-pożoloġija għall-indikazzjonijiet differenti

• Rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustamenti fid-doża f’popolazzjonijiet li qegħdin f’riskju, inkluż pazjenti b’indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

• Gwida fuq it-tibdil minn jew għat-trattament b’Eliquis

• Gwida fuq il-kirurġija u proċeduri invażivi, u twaqqif temporanju

• Immaniġġjar ta’ sitwazzjonijiet ta’ dożi eċċessivi u emorraġija

• L-użu ta’ testijiet ta’ koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom

• Li l-pazjenti u/jew il-persuni kollha li qed jieħdu ħsieb il-pazjenti pedjatriċi għandom ikunu pprovduti bil-Kartuna ta’twissija għal pazjent u għandhom jingħataw parir fuq:

* Sinjali u sintomi ta’ fsada u meta għandha tiġi mfittxa attenzjoni mingħand il-persuna li hija responsabbli għas-saħħa tagħhom
* L-importanza li jimxu mal-istruzzjonijiet li ġew mogħtija mat-trattament
* In-neċċessità li l-kartuna ta’ twissija għal pazjent tinġarr magħhom f’kull ħin
* Il-ħtieġa li jinfurmaw lill-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa, li qed jieħdu Eliquis jekk ikollhom bżonn ta’ kirurġija jew proċedura invażiva

Elementi Ewlenin tal-Kartuna ta’ Twissija għal Pazjent:

• Sinjali u sintomi ta’ fsada u meta għandha tiġi mfittxa attenzjoni mingħand il-persuna li hija responsabbli għas-saħħa tagħhom

• L-importanza li jimxu mal-istruzzjonijiet li ġew mogħtija mat-trattament

• In-neċċessità li l-kartuna ta’ twissija għal pazjent tinġarr magħhom f’kull ħin

• Il-ħtieġa li jinfurmaw lill-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa, li qed jieħdu Eliquis jekk ikollhom bżonn ta’ kirurġija jew proċedura invażiva

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA 2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 2.5 mg pilloli miksijin b’rita

Apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 2.5 mg ta’ apixaban.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b’rita

10 pilloli miksijin b’rita

20 pillola miksija b’rita

60 pillola miksija b’rita

60 x 1 pillola miksija b’rita

100 x 1 pillola miksija b’rita

168 pillola miksija b’rita

200 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eliquis 2.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  **FOLJA- 2.5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Eliquis 2.5 mg pilloli

apixaban

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  **FOLJA 2.5 mg (Simbolu)** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Eliquis 2.5 mg pilloli

apixaban

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

Simbolu tax-xemx

Simbolu tal-qamar

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 5 mg pilloli miksijin b’rita

Apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg ta’ apixaban.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

14 pilloli miksijin b’rita

20 pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

60 pillola miksija b’rita

100 x 1 pillola miksija b’rita

168 pillola miksija b’rita

200 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eliquis 5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  **Folja 5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Eliquis 5 mg pilloli

apixaban

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**TIKKETTA TA’ FUQ IL-KARTUNA TA’ BARRA U L-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 0.15 mg granuli f’kapsuli għall-ftuħ

apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula għall-ftuħ fiha 0.15 mg apixaban.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih sucrose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granuli f’kapsuli għall-ftuħ

28 kapsula għall-ftuħ

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif u l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel l-użu.

Tiblax il-kapsula għall-ftuħ. Iftaħ u ħallat il-kontenut mal-likwidu.

Għal użu orali wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol‑Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/691/016 (28 kapsula għall-ftuħ li fihom granuli)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta’ barra: Eliquis 0.15 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 0.5 mg granula miksija f’qartas

apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas ta’ 0.5 mg fih 1 x 0.5 mg granula miksija ta’ apixaban.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granuli miksijin f’qartas

28 qartas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif u l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel l-użu.

Għal użu orali wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol‑Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/691/017 (28 qartas, kull qartas fih granula miksija waħda)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eliquis 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **QARTAS** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

Eliquis 0.5 mg granula miksija

apixaban

użu orali

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **3. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

BMS/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **4. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **5. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **6. OĦRAJN** |

Granula waħda (0.5 mg)

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 1.5 mg granuli miksijin f’qartas

apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas ta’ 1.5 mg fih 3 x 0.5 mg granuli miksijin ta’ apixaban.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granuli miksijin f’qartas

28 qartas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif u l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel l-użu.

Għal użu orali wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol‑Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/691/018 (28 qartas, kull qartas fih 3 granuli miksijin)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eliquis 1.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **QARTAS** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

Eliquis 1.5 mg granuli miksijin

apixaban

użu orali

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **3. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

BMS/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **4. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **5. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **6. OĦRAJN** |

3 granuli (1.5 mg)

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eliquis 2 mg granuli miksijin f’qartas

apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas ta’ 2.0 mg fih 4 x 0.5 mg granuli miksijin ta’ apixaban.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granuli miksijin f’qartas

28 qartas

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif u l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel l-użu.

Għal użu orali wara r-rikostituzzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bristol‑Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/691/019 (28 qartas, kull qartas fih 4 granuli miksijin)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eliquis 2 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **QARTAS** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

Eliquis 2 mg granuli miksijin

apixaban

użu orali

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **3. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

BMS/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **4. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **5. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **6. OĦRAJN** |

4 granuli (2 mg)

|  |
| --- |
| **KARTUNA TA’ TWISSIJA GĦALL-PAZJENT** |

**Eliquis (apixaban)**

**Kartuna ta’ twissija għall-Pazjent**

**Żomm din il-kartuna miegħek il-ħin kollu**

**Uri din il-kartuna lill-ispiżjar, dentist jew kwalunkwe professjonisti dwar il-kura tas-saħħa li qed jittratawk.**

**Qed nieħu trattament kontra il-koagulazzjoni tad-demm ma’ Eliquis (apixaban) għall-prevenzjoni ta’ l-emboli tad-demm**

**Jekk jogħġbok imla din is-sezzjoni jew staqsi lit-tabib tiegħek biex jimliha**

Isem:

Data tat-twelid:

Indikazzjoni:Doża: mg darbtejn kuljum

Isem tat-tabib:

Telefon tat-tabib:

**Informazzjoni għall-pazjenti**

* Ħu Eliquis regolarment skond l-istruzzjoni. Jekk tinsa tieħu doża ta’ filgħodu, ħudha kif tiftakar u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija. Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija. Tiħux żewġ dożi l-għada filgħodu, minflok, kompli segwi l-iskeda tad-dożaġġ tiegħek ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.
* Tieqafx tieħu Eliquis mingħajr ma’ tkellem lit-tabib tiegħek, peress li inti f'riskju li ssofri minn puplesija jew kumplikazzjonijiet oħra.
* Eliquis jgħin biex iraqqaq id-demm tiegħek. Madankollu, dan jista’ jżid ir-riskju ta' fsada.
* Sinjali u sintomi ta’ fsada jinkludu fsada jew tbenġil taħt il-ġilda, ippurgar qatran ikkulurit, demm fl-awrina, fsada mill-imnieħer, sturdament, għeja, sfurija jew dgħufija, uġigħ ta' ras f'daqqa, sogħla bid-demm jew tirremetti d-demm.
* Jekk il-fsada ma’ tieqafx waħedha, **fittex attenzjoni medika immedjatament.**
* Jekk tkun teħtieġ xi kirurġija jew kwalunkwe proċedura invażiva, informa lit-tabib tiegħek li qed tieħu Eliquis.

{XXX SSSS}

**Informazzjoni għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa**

* Eliquis (apixaban) huwa antikoagulant orali li jagħmel inibizzjoni selettiva diretta ta’ fattur Xa.
* Eliquis jista’ jżid ir-riskju ta' fsada. Fil-każ ta’ avvenimenti ta' fsada maġġuri, dan għandu jitwaqqaf immedjatament.
* It-trattament Eliquis ma jeħtieġ monitoraġġ ta’ rutina tal-esponiment. Analiżi kkalibrata u kwantitattiva tal-attività kontra l-Fattur Xa jista’ jkun utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali (eż. doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza (il-ħin ta’ prothrombin (PT), proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) u testijiet tal-koagulazzjoni tal-ħin parzjali ta’ tromboplastin attivat (Aptt) mhumiex rakkomandati. Ara l-SmPC
* Aġent biex titreġġa’ lura l-attività ta’ anti-fattur Xa ta’ apixaban huwa disponibbli.

|  |
| --- |
| **KARD TA’ TWISSIJA GĦALL-PAZJENT**  **ELIQUIS (apixaban) [popolazzjoni pedjatrika]** |

**Eliquis (apixaban)**

**Kard ta’ Twissija għall‑Pazjent**

**Din il-kard għandha tinżamm il-ħin kollu fuq it-tifel/tifla jew fuq min jieħu ħsiebu/ħsiebha.**

**Uri din il-kard lill-ispiżjar, lid-dentist jew lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa qabel xi trattament.**

**Qed nieħu trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm b’Eliquis (apixaban) għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demm**

**Jekk jogħġbok imla din is-sezzjoni jew staqsi lit-tabib tiegħek biex jimliha**

Isem:

Data tat-Twelid:

Indikazzjoni:

Piż:

Doża: mg darbtejn kuljum

Isem tat-Tabib:

Telefown tat-tabib:

**Informazzjoni għall-pazjenti / min jieħu ħsiebhom**

* Ħu / agħti Eliquis regolarment skont l-istruzzjonijiet. Jekk tinsa tieħu doża ta’ filgħodu, ħudha / agħtiha hekk kif tiftakar u tista’ tittieħed / tingħata flimkien mad-doża ta’ filgħaxija. Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed / tingħata biss dakinhar filgħaxija. Tiħux / tagħtix żewġ dożi l-għada filgħodu, minflok, kompli segwi l-iskeda tad-dożaġġ ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.
* Tiqafx tieħu / tagħti Eliquis mingħajr ma’ tkellem lit-tabib, peress li l-pazjent huwa f’riskju li jsofri minn embolu tad-demm jew kumplikazzjonijiet oħra.
* Eliquis jgħin biex iraqqaq id-demm. Madankollu, dan jista’ jżid ir-riskju ta’ fsada.
* Sinjali u sintomi ta’ fsada jinkludu tbenġil jew fsada taħt il-ġilda, ippurgar kulur il-qatran, demm fl-awrina, fsada mill-imnieħer, sturdament, għeja, sfurija jew dgħufija, uġigħ ta’ ras severa f’daqqa, sogħla bid-demm jew tirremetti d-demm.
* Jekk il-fsada ma tiqafx waħedha, **fittex attenzjoni medika immedjatament**.
* Jekk il-pazjent jeħtieġ operazzjoni jew kwalunkwe proċedura invażiva, avża lill-fornitur tal-kura tas-saħħa li t-tifel/tifla qiegħed/qiegħda jieħu/tieħu Eliquis.

{XX/SSSS}

**Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa**

* Eliquis (apixaban) huwa antikoagulant orali li jaġixxi permezz ta’ inibizzjoni selettiva diretta ta’ fattur Xa.
* Eliquis jista’ jżid ir-riskju ta’ fsada. Fil-każ ta’ avvenimenti ta’ fsada maġġuri, dan għandu jitwaqqaf immedjatament.
* It-trattament b’Eliquis ma jeħtieġx monitoraġġ ta’ rutina tal-esponiment. Assaġġ ikkalibrat u kwantitattiv kontra l-Fattur Xa jista’ jkun utli f’sitwazzjonijiet eċċezzjonali, eż., doża eċċessiva u kirurġija ta’ emerġenza (il-ħin ta’ prothrombin (PT), proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) u testijiet tal-koagulazzjoni tal-ħin parzjali ta’ tromboplastin attivat (aPTT) mhumiex rakkomandati) – ara l-SmPC.
* Sustanza biex titreġġa’ lura l-attività kontra l-fattur Xa ta’ apixaban hija disponibbli għall-adulti, madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja tagħha ma ġewx determinati f’pazjenti pedjatriċi (irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta’ andexanet alfa.

# B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Eliquis 2.5 mg pilloli miksijin b’rita**

apixaban

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib,lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m’huwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**:

1. X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Eliquis

3. Kif għandek tieħu Eliquis

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Eliquis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. **X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża**

Eliquis fih is-sustanza attiva apixaban u jappartjeni għal grupp ta’ mediċini msejħin antikoagulanti. Din il-mediċina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demm billi timblokka Fattur Xa, li huwa komponent importanti tal-emboli tad-demm.

Eliquis jintuża fl-adulti:

* biex jipprevjeni l-formazzjoni ta’ emboli tad-demm (trombożi fil-vini tal-fond [DVT]) wara l-operazzjonijiet ta’ sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa. Wara operazzjoni fuq il-ġenbejn jew fuq l-irkoppa, inti tista’ tkun f’riskju ogħla li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini ta’ saqajk. Dan jista’ jikkawża nefħa fis-saqajn bi jew mingħajr uġigħ’’. Jekk embolu tad-demm timxi minn saqajk għall-pulmun tiegħek, tista’ timblokka l-fluss tad-demm u dan jikkawża qtugħ ta’ nifs, bi jew mingħajr uġigħ fis-sider. Din il-kundizzjoni (emboliżmu pulmonari) tista’ tkun ta’ theddida għas-saħħa u teħtieġ attenzjoni medika minnufih.
* biex jipprevjeni l-formazzjoni ta’ embolu tad-demm fil-qalb f’pazjeti b’ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni fl-atriju) u li għandhom mill-inqas fattur ta’ riskju addizzjonali wieħed. Emboli tad-demm jistgħu jinqatgħu u jimxu lejn il-moħħ u jwassal għal puplesija jew lejn organi oħra u jipprevjeni ċ-ċirkolazzjoni tad-demm normali lejn dak l-organu (msejjaħ ukoll bħala emboliżmu sistemiku). Il-puplesija tista’ tkun ta’ theddida għal ħajja u teħtieġ attenzjoni medika minnufih.

- għat-trattament ta’ emboli tad-demm fil-vini ta’ riġlejk (trombożi tal-vini profondi) u fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jiġi evitat li jerġgħu jseħħu emboli tad-demm fil-vini jew arterji ta’ riġlejk u/jew tal-pulmun.

Eliquis jintuża fit-tfal minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini jew fil-vini jew l-arterji tal-pulmun.

Għad-doża rakkomandata adattata għall-piż tal-ġisem, ara sezzjoni 3.

1. **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Eliquis**

**Tiħux Eliquis jekk**

* **inti allerġiku/a** għal apixaban jew xi sustanzi oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6);
* qed **joħroġlok ħafna demm**;
* għandek **marda f’xi organu** tal-ġisem li żżid ir-riskju ta’ fsada serja (bħal **ulċera attiva jew reċenti** fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek, **fsada reċenti f’moħħok)**;
* għandek **marda tal-fwied** li twassal għal riskju miżjud ta’ fsada (koagulupatija epatika);
* tieħu **mediċini li jipprevjenu l-għaqid tad-demm** (e.ż. warfarin, rivaroxaban, dabigatran jew heparin), minbarra meta jkun tibdil fit-trattament ta’ kontra il-koagulazzjoni, waqt li jkollok linja fil-vini jew fl-arterji jkollok l-eparina għaddejja minn din biex iżżommha miftuħa, jew jekk jiddaħħal tubu fil-vini jew arterji tad-demm tiegħek (ablazzjoni tal-kateter) biex jikkura taħbit tal-qalb irregolari (arritmija).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

* **riskju miżjud ta’ fsada**, bħal:
* **distrubi tad-demm**, inkluż kundizzjonijiet li jirriżultaw f’attività tal-plejtlits imnaqqsa;
* **pressjoni tad-demm għolja ħafna,** mhux ikkontrollata minn trattament mediku;
* għandek iktar minn 75 sena;
* tiżen 60 kg jew inqas;
* **marda tal-kliewi severa jew jekk inti fuq dijaliżi**;
* **problema tal-fwied jew storja ta’ problemi bil-fwied**;
* Din il-mediċina se tintuża b’attenzjonif’pazjenti b’sinjali ta’ funzjoni tal-fwied mibdula**.**
* **kellek tubu (katiter) jew ’injezzjoni fis-sinsla tad-dahar tiegħek ’(**għal anesteżija jew tnaqqis tal-uġigħ), it-tabib tiegħek sejjer jgħidlek biex tieħu din il-mediċina 5 sigħat jew aktar wara t-tneħħija tal-katiter;
* jekk għandek **valvola prostetika tal-qalb**;

- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li l-pressjoni tad-demm tiegħek hi instabbli jew ikun ippjanat trattament jew proċedura kirurġika biex tneħħi l-embolu tad-demm mill-pulmun tiegħek.

Oqgħod attent b’mod speċjali b’Eliquis

* Jekk taf li għandek marda msejħa sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju ta’ emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

Jekk ikollok bżonn tagħmel operazzjoni jew proċedura li tista’ twassal għal fsada, t-tabib jista’ jsaqsik biex twaqqaf din il-mediċina temporanjament għal ftit żmien. Jekk inti mintix ċert/a jekk il-proċedura li ħa tagħmel tista’ twassal għal fsada, staqsi lit-tabib tiegħek.

**Tfal u adoloxxenti**

Din il-mediċina mhijiex rakkommandata għall-użu fuq tfal u adoloxxenti b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 35 kg.

**Mediċini oħra u Eliquis**

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u xi oħrajn jistgħu jnaqqsu l-effetti tiegħu. It-tabib tiegħek sejjer jiddeċiedi, jekk inti għandekx tiġi kkurat/a b’Eliquis meta tieħu dawn il-mediċini u kemm għandek tiġi mmonitorjat/a mill-qrib.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u jżidu ċ-ċans ta’ fsada mhux mixtieqa:

* xi **mediċini għal infezzjonijiet fungali** (eż. ketoconazole, eċċ.);
* xi **mediċini antivirali għal HIV / AIDS** (eż. ritonavir);
* **mediċini oħrajn li jintużaw biex inaqqsu l-għaqid tad-demm** (eż. enoxaparin, eċċ);
* **mediċini anti-infjammatorji** jew **mediċini għal kontra l-uġigħ** (eż. acetylsalicylic acid jew naproxen). Speċjalment, jekk għandek aktar minn 75 sena u qed tieħu l-aspirina, jista’ jkollok aktar ċans ta’ fsada;
* **mediċini għal pressjoni tad-demm għolja jew għal problemi tal-qalb** (eż. diltiazem);
* **mediċini antidepressivi** msejħa **inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina** jew **inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina norepinefrina**.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-abbiltà ta’ Eliquis biex jgħin jimpedixxi l-iffurmar ta’ ċapep tad-demm:

* **mediċini li jimpedixxu l-epilepsija jew kollassi** (eż. phenytoin, eċċ.);
* **St John’s Wort** (suppliment erbali użat għad-depressjoni);
* **mediċini biex jikkuraw it-tuberkolożi** jew **infezzjonijiet oħrajn** (eż. rifampicin).

**Tqala, treddigħ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

L-effetti ta’ Eliquis fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhux imwielda għadhom mhux magħrufa. Ma għandekx tieħu din il-mediċina jekk inti tqila. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

Mhuwiex magħruf jekk Eliquis jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina waqt li tkun qed tredda’. Huma javżawk jekk għandekx tieqaf tredda’ jew għandekx twaqqaf/ma tibdiex din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Eliquis ma għandu ebda influwenza fuq l-abbiltà li ssuq jew tħaddem magni.

**Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium.**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta’ sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment “ħielsa mis-sodium”.

1. **Kif għandek tieħu Eliquis**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Aċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Doża**

Ibla’ l-pillola ma’ xarba ilma. Eliquis jista’ jittiħed mal-ikel jew inkella mhux mal-ikel.

Ipprova ħu l-pilloli fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Jekk għandek diffikultà biex tibla’ l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista’ tieħu Eliquis. Il-pillola tista’ titfarrak u titħallat mal-ilma, jew ma’ 5% glucose fl-ilma, jew mal-meraq tat-tuffieħ jew mal-polpa tat-tuffieħ, immedjatament qabel ma teħodha.

**Struzzjonijiet għat-tfarrik:**

* Farrak il-pilloli b’lida u mehrież.
* Ittrasferixxi t-trab kollu b’attenzjoni f’kontenitur adatt imbagħad ħallat it-trab bi ftit eż., 30 mL (2 imgħaref), ilma jew wieħed mil-likwidi msemmija hawn fuq biex tagħmel taħlita.
* Ibla’ t-taħlita.
* Laħlaħ l-lida u l-mehrież li użajt biex tfarrak il-pillola u l-kontenitur, bi ftit ilma jew wieħed mil-likwidi l-oħrajn (eż., 30 mL) u ibla’ t-tlaħliħa.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik ukoll il-pillola mfarrka ta’ Eliquis imħallta f’60 mL ta’ ilma jew 5% glucose fl-ilma, permezz ta’ tubu nażogastriku.

**Għandek tieħu Eliquis kif irrakomandat għal li ġejjin:**

Biex tipprevjeni l-formazzjoni ta’ emboli tad-demm wara l-operazzjonijiet ta’ sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa.

Id-doża rrakomandata hija ta’ pillola waħda ta’ Eliquis 2.5 mg darbtejn kuljum. Per eżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Għandek tieħu l-ewwel pillola minn 12 sa 24 siegħa wara l-operazzjoni tiegħek.

Jekk kellek operazzjoni maġġuri tal-**ġenbejn** normalment tieħu l-pilloli għal 32 sa 38 jum.

Jekk kellek operazzjoni maġġuri tal-**irkoppa** normalment tieħu l-pilloli għal 10 sa 14-il jum.

Biex jipprevjeni l-formazzjoni ta’ embolu tad-demm fil-qalb f’pazjeti b’ritmu tal-qalb irregolari u li għandhom mill-inqas fattur ta’ riskju addizzjonali wieħed.

Id-doża rrakomandata hija ta’ pillola waħda ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum.

Id-doża rrakomandata hija ta’ pillola waħda ta’ Eliquis **2.5 mg** darbtejn kuljum.jekk:

* għandek **tnaqqis b’mod sever fil-funzjoni tal-kliewi**;
* **tnejn jew aktar minn dawn li ġejjin japplikaw għalik:**
* it-test tad-demm tiegħek ir-riżultati jissuġerixxu funzjoni tal-kliewi ħażina (valur tal-kreatinina fis-serum huwa 1.5 mg/dL (133 mikromol/l) jew aktar);
* għandek 80 sena jew aktar;
* il-piż tiegħek huwa 60 kg jew inqas.

Id-doża rakkomandata hi pillola waħda darbtejn kuljum, per eżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

Għat-trattament ta’ emboli tad-demm fil-vini ta’ riġlejk u emboli tad-demm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek

Id-doża rakkomandata hi **żewġ** **pilloli** ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem, pereżempju, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija.

Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata hi **pillola waħda** ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Biex tevita li emboli tad-demm jerġgħu jiffurmaw wara li tkun temmejt 6 xhur ta’ trattament

Id-doża rakkomandata hi pillola waħda ta’ Eliquis **2.5** **mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

Użu fit-tfal u l-adolexxenti

Għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni ta’ okkorrenza mill-ġdid ta’ emboli tad-demm fil-vini jew fil-vini u l-arterji tal-pulmun tiegħek.

Dejjem għandek tagħti jew tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jew tat-tifel/tifla. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jew tat-tifel/tifla jekk ikollok xi dubju.

Ipprova ħu jew agħti d-doża fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Id-doża ta’ Eliquis tiddependi mill-piż tal-ġisem, u tiġi kkalkulata mit-tabib.

Id-doża rakkomandata għat-tfal u l-adolexxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg hija ta’ **erba’ pilloli** ta’ Eliquis **2.5 mg** darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem, pereżempju, erbgħa filgħodu u erbgħa filgħaxija.

Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata hija ta’ **żewġ pilloli** ta’ Eliquis **2.5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija.

Għall-ġenituri jew il-persuni li qed jieħdu ħsieb il-pazjent: jekk jogħġbok osserva t-tifel/tifla biex tiżgura li d-doża sħiħa tkun ittieħdet.

Huwa importanti li żżomm iż-żjarat skedati għand it-tabib minħabba li d-doża jista’ jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif jinbidel il-piż.

**It-tabib jista’ jbidillek it-trattament ta’ kontra l-koagulazzjoni kif ġej:**

* *Tibdil minn Eliquis għal mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni*

Tibqax tieħu Eliquis. Ibda t-trattament bil-mediċini kontra l-koagulazzjoni (per eżempju heparin) fil-ħin li jkun imissek tieħu l-pillola li jmiss.

* *Tibdil minn mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni għal Eliquis*

Tibqax tieħu l-mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni. Ibda t-trattament b’Eliquis fil-ħin li tkun suppost ħadt id-doża li jmiss tal-mediċina ta’ kontra l-koagulazzjoni, imbagħad kompli normali.

* *Tibdil minn trattament kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta’ vitamina K (e.ż. warfarin) għal Eliquis*

Tibqax tieħu l-mediċina li fiha l-antagonist ta’ vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demm u jagħtik istruzzjonijiet ta’ meta għandek tibda tieħu Eliquis.

* *Tibdil minn Eliquis għal kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta’ vitamina K (e.ż. warfarin)*

Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tibda tieħu l-mediċina li fiha l-antagonist ta’ vitamina K, kompli ħu Eliquis għal mill-inqas jumejn wara l-ewwel doża tal-mediċina li fiha l-antagonist ta’ vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demm u jagħtik istruzzjonijiet ta’ meta għandek tieqaf tieħu Eliquis.

**Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni**

Jekk it-taħbit anormali tal-qalb tiegħek ikun jeħtieġ li jirritorna lura għan-normal permezz ta’ proċedura msejħa kardjoverżjoni, ħu din il-mediċina fil-ħinijiet li jgħidlek it-tabib tiegħek, sabiex tipprevjeni emboli tad-demm fil-vini jew arterji ta’ moħħok u f’vini jew arterji oħrajn ta’ ġismek.

**Jekk tieħu aktar Eliquis milli suppost**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk inti ħadt aktar mid-doża preskritta ta’ din il-mediċina. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek, anki jekk ma jkun għad fadal ebda pillola.

Jekk tieħu iktar Eliquis milli rrakkomandat, inti jista’ jkollok riskju miżjud ta’ fsada. Jekk isseħħ xi fsada, jista’ jkun hemm bżonn ta’ kirurġija, trasfużjonijiet tad-demm, jew trattamenti oħrajn li jistgħu jreġġgħu lura l-attività ta’ anti-fattur Xa.

**Jekk tinsa tieħu Eliquis**

* Jekk tinsa tieħu doża ta’ filgħodu, ħudha kif tiftakar u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija.
* Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija.Tiħux żewġ dożi l-għada filgħodu, minflok, kompli segwi l-iskeda tad-dożaġġ ta’ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.
* .

**Jekk m’intix ċert/a dwar dak li għandek tagħmel jew jekk qbiżt aktar minn doża waħda,** staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**Jekk tieqaf tieħu Eliquis**

Tiqafx tieħu din il-mediċina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek, minħabba li r-riskju li tiżviluppa embolu tad-demm jista’ jkun ikbar jekk twaqqaf it-trattament tiegħek kmieni wisq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ dan il-prodott, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina jista’ jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd. Eliquis jista’ jingħata għal tliet kundizzjonijiet mediċi differenti. L-effetti sekondarji possibli li huma magħrufa u l-frekwenza tagħhom f’kull waħda minn dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jkunu differenti u huma elenkati hawn taħt separatament. Għal dawn il-kundizzjonijiet mediċi, l-aktar effett sekondarju possibli komuni b’mod ġenerali ta’ din il-mediċina huwa fsada li tista’ tkun potenzjalment ta’ theddida għall-ħajja u teħtieġ attenzjoni medika immedjata.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk tieħu Eliquis biex tiprevjeni l-emboli tad-demm milli jifformaw wara operazzjonijiet ta’ sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 persuni)**

* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Fsada tinkludi:
* tbenġil u nefħa;
* Dardir (tħossok ma tiflaħx).

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 100 persuna)**

* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tiegħek (li jista’ jaffettwa l-għaqid tad-demm);
* Il-fsada:
* li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm jew likwidu mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew fis-sit tal-injezzjoni;
* fl-istonku, imsaren tiegħek jew demm aħmar/aħmar jgħajjat fl-ippurgar;
* demm fl-awrina;
* minn imnieħrek;
* mill- vaġina;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħelek tħossok b’ħass ħażin jew b’taħbit tal-qalb mgħaġġel;
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
* funzjoni anormali tal-fwied;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fil-bilirubin, prodott ta’ tkissir ta’ ċelloli tad-demm ħomor, li jista’ jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn;
* Ħakk.

**Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 1,000 persuna)**

Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-teħid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.

* Fsada:
* fil-muskoli;
* fl-għajnejn;
* mill-ħanek tiegħek u demm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol;
* mir-rektum tiegħek;
* Telf tax-xagħar.

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)**

* Fsada:
* f’moħħok jew fis-sinsla tad-dahar tiegħek;
* fil-pulmun jew fil-ġriżmejn tiegħek;
* f’ħalqek;
* f’żaqqek jew fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek;
* mill-murliti;
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina;
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil.
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk tieħu Eliquis biex tiprevjeni l-emboli tad-demm milli jifformaw f’pazjeti b’ritmu tal-qalb irregolari u li għandhom mill-inqas fattur ta’ riskju addizzjonali.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 persuni)**

* Fsada tinkludi:
* fsada fl-għajnejn;
* fsada fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek;
* mir-rektum tiegħek;
* demm fl-awrina;
* fsada minn imnieħrek;
* fsada mill-ħanek tiegħek;
* tbenġil u nefħa;
* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħlek tħossok b’ħass ħażin jew b’taħbit tal-qalb mgħaġġel;
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
* żieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT).

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 100 persuna)**

* Fsada:
* fsada fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar tiegħek;
* fsada mill-ħalq tiegħek jew demm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol;
* fsada fl-addome tiegħek, jew fsada vaġinali;
* demm aħmar/aħmar jgħajjat fl-ippurgar;
* fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm jew likwidu mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni;
* mill-murliti;
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tiegħek (li jista’ jaffettwa l-għaqid tad-demm);
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
* funzjoni tal-fwied mhux normali;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fil-bilirubina, prodott ta’ tkissir ta’ ċelloli tad-demm ħomor, li jista’ jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn;
* Raxx tal-ġilda;

- Ħakk;

Telf tax-xagħar;

Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-teħid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.

**Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 1,000 persuna)**

* Fsada:
* fil-pulmun jew fil-ġriżmejn tiegħek;
* fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek;
* fil-muskoli.

**Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10,000 persuna)**

* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*.

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)**

* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil.
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk inti tieħu Eliquis għat-trattament jew biex tevita li emboli tad-demm jerggħu jiffurmaw fil-vini ta’ riġlejk, u emboli tad-demm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

* Ħruġ ta’ demm li jinkludi:
* minn imnieħrek;
* mill-ħanek;
* demm fl-awrina;
* tbenġil u nefħa;
* fl-istonku, fl-imsaren, mir-rektum tiegħek;
* f’ħalqek;
* mill-vaġina;
* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tiegħek (li jista’ jaffettwa l-għaqid tad-demm);
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Raxx tal-ġilda;
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
  + żieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT) jew fl-alanine aminotransferase (ALT).

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħlek tħossok b’ħass ħażin jew b’taħbit tal-qalb mgħaġġel
* Ħruġ ta’ demm:
* f’għajnejk;
* f’ħalqek jew demm fil-bżieq meta tisgħol;
* demm aħmar/aħmar jgħajjat mal-ippurgar;
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina;
* fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm jew likwidu mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew fis-sit tal-injezzjoni;
* mill-murliti;
* fil-muskoli;

- Ħakk;

Telf tax-xagħar;

Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-teħid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.

Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* funzjoni tal-fwied mhux normali;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fil-bilirubina, prodott ta’ tkissir ta’ ċelluli tad-demm ħomor, li jista’ jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.

**Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)**

Ħruġ ta’ demm:

- fil-moħħ tiegħek jew fis-sinsla tad-dahar tiegħek;

- fil-pulmun tiegħek.

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)**

* Fsada:
* f’żaqqek jew fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek.
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil.
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolexxenti

**Għid lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih** jekk tosserva xi wieħed minn dawn is-sintomi;

* Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien u/jew fil-gerżuma u diffikultà biex jieħdu n-nifs. Il-frekwenza ta’ dawn l-effetti sekondarji hija komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni).

B’mod ġenerali, l-effetti sekondarji osservati fit-tfal u l-adolexxenti ttrattati b’Eliquis kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u kienu primarjament ħfief għal moderati fis-severità. Effetti sekondarji li kienu osservati aktar ta’ spiss fit-tfal u l-adolexxenti kienu fsada mill-imnieħer u fsada mhux normali fil-vaġina.

**Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)**

- Fsada li tinkludi:

* mill-vaġina;
* mill-imnieħer.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)**

- Fsada li tinkludi:

* mill-ħanek;
* demm fl-awrina;
* tbenġil u nefħa;
* mill-imsaren jew mir-rektum;
* demm aħmar/jgħajjat fl-ippurgar;
* fsada li sseħħ wara operazzjoni, inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni;
* Telf tax-xagħar;
* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tat-tifel/tifla (li jista’ jaffettwa t-tagħqid tad-demm);
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Raxx tal-ġilda;
* Ħakk;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħel lit-tifel/tifla jħossuhom qisu se jkollhom ħass ħażin jew ikollhom taħbit tal-qalb mgħaġġel;

Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* funzjoni anormali tal-fwied;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fl-alanine aminotransferase (ALT).

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- Fsada:

* fl-addome jew fl-ispazju wara l-kavità addominali;
* fl-istonku;
* fl-għajnejn;
* fil-ħalq;
* mill-murliti;
* fil-ħalq jew demm fil-bżiq tiegħek meta tisgħol;
* fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar;
* fil-pulmun;
* fil-muskoli;
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u li jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil;

- Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* żieda fil-gamma‑glutamyltransferase (GGT);
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina.
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eliquis**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċinawara d-data ta’ skadenza li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara JIS. Id-data ta’ skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinu għall- protezzjoni tal-ambjent.

1. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Eliquis**

* Is-sustanza attiva hija apixaban. Kull pillola fiha 2.5 mg ta’ apixaban.
* Is-sustanzi l-oħra huma:
* Qalba tal-pillola: **lactose** (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), sodium laurilsulfate, magnesium stearate (E470b);
* Kisja tar-rita tal-pillola: **lactose monohydrate** (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, yellow iron oxide (E172).

**Id-dehra ta’ Eliquis u l-kontenuti tal-pakkett**

Il-pilloli miksijin b’rita huma sofor, tondi (dijametru ta’ 6 mm) u mmarkati b’“893” fuq naħa waħda u b’“2½” fuq in-naħa l-oħra.

* Jiġu f’folji f’kartun ta’ 10, 20, 60, 168 u 200 pillola miksijin b’rita.
* Folji ta’ doża waħda f’kartun ta’ 60x1 u 100x1 pillola miksijin b’rita għal kunsinna fl-isptarijiet huma disponibbli wkoll.

Jista’ jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha huma għal skop kummerċjali.

**Kartuna ta’ Twissija tal-Pazjent: informazzjoni dar l-immaniġġjar**

Ġol-pakkett ta’ Eliquis, flimkien mal-fuljett ta’ tagħrif, għandek issib Kartuna ta’ Twissijatal-Pazjent Jew it-tabib tiegħek jista’ jagħtik kartuna simili.

Din il**-**Kartuna ta’ Twissijatal-Pazjent tinkludi informazzjoni li se tkun utli għalik u tinforma lit- tobba oħrajn li inti qed tieħu Eliquis. **Għandek iżżomm din il-kartuna fuqek il-ħin kollu.**

1. Ħu l-kartuna.
2. Issepara l-lingwa tiegħek skont il-bżonn (dan hu faċli minħabba li t-truf huma mtaqqbin).
3. Imla s-sezzjonijiet li ġejjin jew staqsi lit-tabib tiegħek biex jimlihomlok:

* lsem:
* Data tat-twelid:
* Indikazzjoni:
* Doża: ........mg darbtejn kuljum
* Isem tat-Tabib:
* Telefon tat-tabib:

1. Itwi l-kartuna u żommha fuqek il-ħin kollu

**Id-Detentur ta’ l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**Manufattur**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

L-Italja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Il-Ġermanja

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

L-Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

L-Irlanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**{XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Eliquis 5 mg pilloli miksijin b’rita**

apixaban

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib,lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m’huwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**:

1. X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Eliquis

3. Kif għandek tieħu Eliquis

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Eliquis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. **X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża**

Eliquis fih is-sustanza attiva apixaban u jappartjeni għal grupp ta’ mediċini msejħin antikoagulanti. Din il-mediċina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demm billi timblokka Fattur Xa, li huwa komponent importanti tal-emboli tad-demm.

Eliquis jintuża fl-adulti:

* biex jipprevjeni l-formazzjoni ta’ embolu tad-demm fil-qalb f’pazjeti b’ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni fl-atriju) u li għandhom mill-inqas fattur ta’ riskju addizzjonali wieħed. Emboli tad-demm jistgħu jinqatgħu u jimxu lejn il-moħħ u jwassal għal puplesija jew lejn organi oħra u jipprevjeni ċ-ċirkolazzjoni tad-demm normali lejn dak l-organu (msejjaħ ukoll bħala emboliżmu sistemiku). Il-puplesija tista’ tkun ta’ theddida għal ħajja u teħtieġ attenzjoni medika minnufih.
* għat-trattament ta’ emboli tad-demm fil-vini ta’ riġlejk (trombożi tal-vini profondi) u fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jiġi evitat li jerġgħu jiffurmaw emboli tad-demm fil-vini jew arterji ta’ riġlejk u/jew tal-pulmun.

Eliquis jintuża fit-tfal minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini jew fil-vini u l-arterji tal-pulmun.

Għad-doża rakkomandata adattata għall-piż tal-ġisem, ara sezzjoni 3.

1. **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Eliquis**

**Tiħux Eliquis jekk**

* **inti allerġiku/a** għal apixaban jew xi sustanzi oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
* qed **joħroġlok ħafna demm**;
* għandek **marda f’xi organu** tal-ġisem li żżid ir-riskju ta’ fsada serja (bħal **ulċera attiva jew reċenti** fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek, **fsada reċenti f’moħħok)**;
* għandek **marda tal-fwied** li twassal għal riskju miżjud ta’ fsada (koagulupatija epatika);
* tieħu **mediċini li jipprevjenu l-għaqid tad-demm** (e.ż., warfarin, rivaroxaban, dabigatran jew heparin), minbarra meta jkun tibdil fit-trattament ta’ kontra il-koagulazzjoni, waqt li jkollok linja fil-vini jew fl-arterji jkollok l-eparina għaddejja minn din biex iżżommha miftuħa, jew jekk jiddaħħal tubu fil-vini jew arterji tad-demm tiegħek (ablazzjoni tal-kateter) biex jikkura taħbit tal-qalb irregolari (arritmija).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

* **riskju miżjud ta’ fsada**, bħal:
* **distrubi tad-demm**, inkluż kundizzjonijiet li jirriżultaw f’attività tal-plejtlits imnaqqsa;
* **pressjoni tad-demm għolja ħafna,** mhux ikkontrollata minn trattament mediku;
* għandek iktar minn 75 sena;
* tiżen 60 kg jew inqas;
* **marda tal-kliewi severa jew jekk inti fuq dijaliżi**;
* **problema tal-fwied jew storja ta’ problemi bil-fwied**;

Din il-mediċina sejjer jintuża b’attenzjonif’pazjenti b’sinjali ta’ funzjoni tal-fwied mibdula**.**

* jekk għandek **valvola prostetika tal-qalb**;

- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li l-pressjoni tad-demm tiegħek hi instabbli jew ikun ippjanat trattament jew proċedura kirurġika biex tneħħi l-embolu tad-demm mill-pulmun tiegħek.

Oqgħod attent b’mod speċjali b’Eliquis

- Jekk taf li għandek marda msejħa sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju ta’ emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

Jekk ikollok bżonn tagħmel operazzjoni jew proċedura li tista’ twassal għal fsada, t-tabib jista’ jsaqsik biex twaqqaf din il-mediċina temporanjament għal ftit żmien. Jekk inti mintix ċert/a jekk il-proċedura li ħa tagħmel tista’ twassal għal fsada, staqsi lit-tabib tiegħek.

**Tfal u adoloxxenti**

Din il-mediċina mhijiex rakkommandata għall-użu fuq tfal u adoloxxenti b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 35 kg.

**Mediċini oħra u Eliquis**

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u xi oħrajn jistgħu jnaqqsu l-effetti tiegħu. It-tabib tiegħek sejjer jiddeċiedi, jekk inti għandekx tiġi kkurat/a b’Eliquis meta tieħu dawn il-mediċini u kemm għandek tiġi mmonitorjat/a mill-qrib.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u jżidu ċ-ċans ta’ fsada mhux mixtieqa:

* **xi mediċini għal infezzjonijiet fungali** (eż. ketoconazole, eċċ.);
* **xi** **mediċini antivirali għal HIV / AIDS** (eż. ritonavir);
* **mediċini oħrajn li jintużaw biex inaqqsu l-għaqid tad-demm** (eż. enoxaparin, eċċ);
* **mediċini anti-infjammatorji** jew **mediċini għal kontra l-uġigħ** (eż. acetylsalicylic acid jew naproxen). Speċjalment, jekk għandek aktar minn 75 sena u qed tieħu l-aspirina, jista’ jkollok aktar ċans ta’ fsada;
* **mediċini għal pressjoni tad-demm għolja jew għal problemi tal-qalb** (eż. diltiazem);
* **mediċini antidepressivi** msejħa **inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina** jew **inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina norepinefrina**.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-abbiltà ta’ Eliquis biex jgħin jimpedixxi l-iffurmar ta’ ċapep tad-demm:

* **mediċini li jimpedixxu l-epilepsija jew kollassi** (eż. phenytoin, eċċ.);
* **St John’s Wort** (suppliment erbali użat għad-depressjoni);
* **Mediċini biex jikkuraw it-tuberkolożi** jew **infezzjonijiet oħrajn** (eż. rifampicin).

**Tqala, treddigħ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

L-effetti ta’ Eliquis fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhux imwielda għadhom mhux magħrufa. Ma għandekx tieħu din il-mediċina jekk inti tqila. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

Mhuwiex magħruf jekk Eliquis jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina waqt li tkun qed tredda’. Huma javżawk jekk għandekx tieqaf tredda’ jew għandekx twaqqaf/ma tibdiex tieħu din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Eliquis ma għandu ebda influwenza fuq l-abbiltà li ssuq jew tħaddem magni.

**Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium.**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta’ sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment “ħielsa mis-sodium”.

1. **Kif għandek tieħu Eliquis**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Aċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Doża**

Ibla’ l-pillola ma’ xarba ilma. Eliquis jista’ jittiħed mal-ikel jew inkella mhux mal-ikel. Ipprova ħu l-pilloli fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Jekk għandek diffikultà biex tibla’ l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista’ tieħu Eliquis. Il-pillola tista’ titfarrak u titħallat mal-ilma, jew 5% glucose fl-ilma, jew il-meraq tat-tuffieħ jew il-polpa tat-tuffieħ, immedjatament qabel ma teħodha.

**Struzzjonijiet għat-tfarrik:**

* Farrak il-pilloli b’lida u mehrież.
* Ittrasferixxi t-trab kollu b’attenzjoni f’kontenitur adatt imbagħad ħallat it-trab bi ftit eż., 30 mL (2 imgħaref), ilma jew wieħed mil-likwidi msemmija hawn fuq biex tagħmel taħlita.
* Ibla’ t-taħlita.
* Laħlaħ l-lida u l-mehrież li użajt biex tfarrak il-pillola u l-kontenitur, bi ftit ilma jew wieħed mil-likwidi l-oħrajn (eż., 30 mL) u ibla’ t-tlaħliħa.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik ukoll il-pillola mfarrka ta’ Eliquis imħallta f’60 mL ilma jew f’5% glucose fl-ilma, permezz ta’ tubu nażogastriku.

**Ħu Eliquis kif irrakkomandat għal dan li ġej:**

Biex tevita li jifforma embolu tad-demm fil-qalb ta’ pazjenti b’taħbit irregolari tal-qalb u mill-inqas fattur ta’ riskju addizzjonali wieħed.

Id-doża rrakomandata hija ta’ pillola waħda ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum.

Id-doża rrakomandata hija ta’ pillola waħda ta’ Eliquis **2.5 mg** darbtejn kuljum jekk:

* għandek **tnaqqis b’mod sever fil-funzjoni tal-kliewi**;
* **tnejn jew aktar minn dawn li ġejjin japplikaw għalik:**
  + it-test tad-demm tiegħek ir-riżultati jissuġerixxu funzjoni tal-kliewi ħażina (valur tal-kreatinina fis-serum huwa 1.5 mg/dL (133 mikromol/l) jew aktar);
  + għandek 80 sena jew aktar;
  + il-piż tiegħek huwa 60 kg jew inqas.

Id-doża rakkomandata hi pillola waħda darbtejn kuljum, per eżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

Għat-trattament ta’ emboli tad-demm fil-vini ta’ riġlejk u emboli tad-demm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek

Id-doża rakkomandata hi **żewġ** **pilloli** ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem, pereżempju, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija.

Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata hi **pillola waħda** ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Biex tevita li emboli tad-demm jerġgħu jiffurmaw wara li tkun temmejt 6 xhur ta’ trattament

Id-doża rakkomandata hi pillola waħda ta’ Eliquis **2.5** **mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija..

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

Użu fit-tfal u l-adolexxenti

Għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni ta’ okkorrenza mill-ġdid ta’ emboli tad-demm fil-vini jew fil-vini u l-arterji tal-pulmun tiegħek.

Dejjem għandek tagħti jew tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jew tat-tifel/tifla. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jew tat-tifel/tifla jekk ikollok xi dubju.

Ipprova ħu jew agħti d-doża fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Id-doża ta’ Eliquis tiddependi mill-piż tal-ġisem, u tiġi kkalkulata mit-tabib.

Id-doża rakkomandata għat-tfal u l-adolexxenti li jiżnu mill-inqas 35 kg hija ta’ **żewġ pilloli** ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem, pereżempju, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija.

Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata hija ta’ **pillola waħda** ta’ Eliquis **5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Għall-ġenituri jew il-persuni li qed jieħdu ħsieb il-pazjent: jekk jogħġbok osserva t-tifel/tifla biex tiżgura li d-doża sħiħa tkun ittieħdet.

Huwa importanti li tiskeda ż-żjarat għand it-tabib minħabba li d-doża jista’ jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif jinbidel il-piż.

**It-tabib jista’ jbidillek it-trattament ta’ kontra l-koagulazzjoni kif ġej:**

* *Tibdil minn Eliquis għal mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni*

Tibqax tieħu Eliquis. Ibda t-trattament bil-mediċini kontra l-koagulazzjoni (per eżempju heparin) fil-ħin li jkun imissek tieħu l-pillola li jmiss.

* *Tibdil minn mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni għal Eliquis*

Tibqax tieħu l-mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni. Ibda t-trattament b’Eliquis fil-ħin li tkun suppost ħadt id-doża li jmiss tal-mediċina ta’ kontra l-koagulazzjoni, imbagħad kompli normali.

* *Tibdil minn trattament kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta’ vitamina K (e.ż., warfarin) għal Eliquis*

Tibqax tieħu l-mediċina li fiha l-antagonist ta’ vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demm u jagħtik istruzzjonijiet ta’ meta għandek tibda tieħu Eliquis.

* *Tibdil minn Eliquis għal kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta’ vitamina K (e.ż., warfarin)*

Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tibda tieħu l-mediċina li fiha l-antagonist ta’ vitamina K, kompli ħu Eliquis għal mill-inqas jumejn wara l-ewwel doża tal-mediċina li fiha l-antagonist ta’ vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demm u jagħtik istruzzjonijiet ta’ meta għandek tieqaf tieħu Eliquis.

**Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni**

Jekk it-taħbit anormali tal-qalb tiegħek ikun jeħtieġ li jirritorna lura għan-normal permezz ta’ proċedura msejħa kardjoverżjoni, ħu din il-mediċina fil-ħinijiet li jgħidlek it-tabib tiegħek, sabiex tipprevjeni emboli tad-demm fil-vini jew arterji ta’ moħħok u f’vini jew arterji oħrajn ta’ ġismek.

**Jekk tieħu aktar Eliquis milli suppost**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk inti ħadt aktar mid-doża preskritta ta’ Eliquis. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek, anki jekk ma jkun għad fadal ebda pillola.

Jekk tieħu iktar Eliquis milli rrakkomandat, inti jista’ jkollok riskju miżjud ta’ fsada. Jekk isseħħ xi fsada, jista’ jkun hemm bżonn ta’ kirurġija, trasfużjonijiet tad-demm, jew trattamenti oħrajn li jistgħu jreġġgħu lura l-attività ta’ anti-fattur Xa.

**Jekk tinsa tieħu Eliquis**

* Jekk tinsa tieħu doża ta’ filgħodu, ħudha kif tiftakar u tista’ tittieħed flimkien mad-doża ta’ filgħaxija.
* Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija.Tiħux żewġ dożi l-għada filgħodu, minflok, kompli segwi l-iskeda tad-dożaġġ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

**Jekk m’intix ċert/a dwar dak li għandek tagħmel jew jekk qbiżt aktar minn doża waħda,** staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**Jekk tieqaf tieħu Eliquis**

Tiqafx tieħu din il-mediċina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek, minħabba li r-riskju li tiżviluppa embolu tad-demm jista’ jkun ikbar jekk twaqqaf it-trattament tiegħek kmieni wisq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ dan il-prodott, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina jista’ jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd. L-aktar effett sekondarju possibli komuni b’mod ġenerali ta’ din il-mediċina huwa fsada li tista’ tkun potenzjalment ta’ theddida għall-ħajja u teħtieġ attenzjoni medika immedjata.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk inti tieħu Eliquis biex tevita milli jifforma embolu tad-demm fil-qalb f’pazjenti b’taħbit irregolari tal-qalb u mill-inqas fattur ta’ riskju addizzjonali wieħed.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 persuni)**

Fsada tinkludi:

* fsada fl-għajnejn;
* fsada fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek;
* mir-rektum tiegħek;
* demm fl-awrina;
* fsada minn imnieħrek;
* fsada mill-ħanek tiegħek;
* tbenġil u nefħa;
* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħlek tħossok b’ħass ħażin jew b’taħbit tal-qalb mgħaġġel;
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
* żieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT).

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 100 persuna)**

Fsada:

* fsada fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar tiegħek;
* fsada mill-ħalq tiegħek jew demm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol;
* fsada fl-addome tiegħek, jew fsada vaġinali;
* demm aħmar/aħmar jgħajjat fl-ippurgar;
* fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm jew likwidu mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni;
* mill-murliti;
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tiegħek (li jista’ jaffettwa l-għaqid tad-demm);
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
* funzjoni tal-fwied mhux normali;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fil-bilirubina, prodott ta’ tkissir ta’ ċelluli tad-demm ħomor, li jista’ jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.
* Raxx tal-ġilda;
* Ħakk;

Telf tax-xagħar;

Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-teħid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.

**Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 1,000 persuna)**

**Fsada:**

* fil-pulmun jew fil-ġriżmejn tiegħek;
* fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek;
* fil-muskoli.

**Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10,000 persuna)**

* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*.

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)**

* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil.
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk inti tieħu Eliquis għat-trattament jew biex tevita li emboli tad-demm jerggħu jiffurmaw fil-vini ta’ riġlejk, u emboli tad-demm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

Ħruġ ta’ demm li jinkludi:

- minn imnieħrek;

- mill-ħanek;

­ demm fl-awrina;

- tbenġil u nefħa;

- fl-istonku, fl-imsaren, mir-rektum;

- f’ħalqek;

- mill-vaġina;

* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tiegħek (li jista’ jaffettwa l-għaqid tad-demm);
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Raxx tal-ġilda;
* Testijiet tad-demm jistgħu juru:
* żieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT) jew fl-alanine aminotransferase (ALT).

**Effetti sekondarji mhux komuni ((jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħlek tħossok b’ħass ħażin jew b’taħbit tal-qalb mgħaġġel;

Ħruġ ta’ demm:

- f’għajnejk;

- f’ħalqek jew demm fil-bżieq meta tisgħol;

- demm aħmar/aħmar jgħajjat mal-ippurgar;

- testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina;

* fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm jew likwidu mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew fis-sit tal-injezzjoni;
* mill-murliti;
* fil-muskoli;

- Ħakk;

Telf tax-xagħar;

Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-teħid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn;

Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* funzjoni tal-fwied mhux normali;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fil-bilirubina, prodott ta’ tkissir ta’ ċelluli tad-demm ħomor, li jista’ jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.

**Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)**

Ħruġ ta’ demm li jinkludi:

- fil-moħħ tiegħek jew fis-sinsla tad-dahar tiegħek;

- fil-pulmun tiegħek.

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)**

* Fsada:
* f’żaqqek jew fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek.
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil*.*
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolexxenti

**Għid lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih** jekk tosserva xi wieħed minn dawn is-sintomi;

* Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien u/jew fil-gerżuma u diffikultà biex jieħdu n-nifs. Il-frekwenza ta’ dawn l-effetti sekondarji hija komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni).

B’mod ġenerali, l-effetti sekondarji osservati fit-tfal u l-adolexxenti ttrattati b’Eliquis kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u kienu primarjament ħfief għal moderati fis-severità. Effetti sekondarji li kienu osservati aktar ta’ spiss fit-tfal u l-adolexxenti kienu fsada mill-imnieħer u fsada mhux normali fil-vaġina.

**Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)**

- Fsada li tinkludi:

* mill-vaġina;
* mill-imnieħer.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)**

- Fsada li tinkludi:

* mill-ħanek;
* demm fl-awrina;
* tbenġil u nefħa;
* mill-imsaren jew mir-rektum;
* demm aħmar/jgħajjat fl-ippurgar;
* fsada li sseħħ wara operazzjoni, inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni;
* Telf tax-xagħar;
* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tat-tifel/tifla (li jista’ jaffettwa t-tagħqid tad-demm);
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Raxx tal-ġilda;
* Ħakk;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħel lit-tifel/tifla jħossuhom qisu se jkollhom ħass ħażin jew ikollhom taħbit tal-qalb mgħaġġel;

Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* funzjoni anormali tal-fwied;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fl-alanine aminotransferase (ALT).

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- Fsada:

* fl-addome jew fl-ispazju wara l-kavità addominali;
* fl-istonku;
* fl-għajnejn;
* fil-ħalq;
* mill-murliti;
* fil-ħalq jew demm fil-bżiq tiegħek meta tisgħol;
* fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar;
* fil-pulmun;
* fil-muskoli;
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u li jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil;

- Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* żieda fil-gamma‑glutamyltransferase (GGT);
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina.
* Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eliquis**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċinawara d-data ta’ skadenza li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara JIS. Id-data ta’ skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinu għall- protezzjoni tal-ambjent.

1. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Eliquis**

* Is-sustanza attiva hija apixaban. Kull pillola fiha 5 mg ta’ apixaban.
* Is-sustanzi l-oħra huma:
* Qalba tal-pillola: **lactose** (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), sodium laurilsulfate, magnesium stearate (E470b);
* Kisja tar-rita tal-pillola: **lactose monohydrate** (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, red iron oxide (E172).

**Id-dehra ta’ Eliquis u l-kontenuti tal-pakkett**

Il-pilloli miksijin b’rita huma roża, ovali (10 mm x  5 mm) u mmarkati b’“894” fuq naħa waħda u b’“5” fuq in-naħa l-oħra.

* Jiġu f’folji f’kartun ta’ 14, 20, 28, 56, 60, 168 u 200 pillola miksijin b’rita.
* Folji ta’ doża waħda f’kartun ta’ 100x1 pillola miksijin b’rita għal kunsinna fl-isptarijiet huma disponibbli wkoll.

Jista’ jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha huma għal skop kummerċjali.

**Kartuna ta’ Twissija tal-Pazjent: informazzjoni dar l-immaniġġjar**

Ġol-pakkett ta’ Eliquis, flimkien mal-fuljett ta’ tagħrif, għandek issib Kartuna ta’ Twissijatal-Pazjent jew it-tabib tiegħek jista’ jagħtik kartuna simili.

Din il-Kartuna ta’ Twissija tal-Pazjent tinkludi informazzjoni li se tkun utli għalik u tinforma lil tobba oħrajn li inti qed tieħu Eliquis. **Għandek iżżomm din il-kard fuqek il-ħin kollu.**

1. Ħu l-kartuna.
2. Issepara l-lingwa tiegħek skont il-bżonn (dan hu faċli minħabba li t-truf huma mtaqqbin).
3. Imla s-sezzjonijiet li ġejjin jew staqsi lit-tabib tiegħek biex jimlihomlok:

* lsem:
* Data tat-twelid:
* Indikazzjoni:
* Doża: ........mg darbtejn kuljum
* Isem tat-Tabib:
* Telefon tat-tabib:

1. Itwi l-kartuna u żommha fuqek il-ħin kollu.

**Id-Detentur ta’ l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**Manufattur**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

L-Italja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Il-Ġermanja

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

L-Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

L-Irlanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’{XX/SSSS**}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu).

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Eliquis** **0.15 mg granuli f’kapsuli għall-ftuħ**

apixaban

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik. Dan il-fuljett inkiteb għall-pazjenti (“għalik”) u l-ġenitur jew il-persuna li qed tieħu ħsieb il-pazjent u li se tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tagħti Eliquis

3. Kif għandek tagħti Eliquis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Eliquis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża**

Eliquis fih is-sustanza attiva apixaban, li tagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa antikoagulanti. Din il-mediċina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demm billi timblokka l-Fattur Xa, li huwa komponent importanti tal-emboli tad-demm.

Eliquis jintuża fit-tfal minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini jew fil-vini u l-arterji tal-pulmun.

Għad-doża rakkomandata adattata għall-piż tal-ġisem, ara sezzjoni 3.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tagħti Eliquis**

**Tagħtix Eliquis jekk**

* **it-tifel/tifla huma allerġiċi** għal apixaban jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
* **it-tifel/tifla għandhom ħruġ ta’ demm eċċessiv;**
* it-tifel/tifla għandhom **marda f’xi organu** tal-ġisem li żżid ir-riskju ta’ fsada serja (bħal **ulċera attiva jew reċenti** fl-istonku jew fl-imsaren, **fsada reċenti fil-moħħ)**;
* it-tifel/tifla għandhom **marda tal-fwied** li twassal għal riskju miżjud ta’ fsada (koagulopatija epatika);
* **it-tifel/tifla qegħdin jieħdu xi** **mediċini li jipprevjenu t-tgħaqid tad-demm** (e.ż., warfarin, rivaroxaban, dabigatran jew heparin), minbarra meta jkun hemm tibdil fit-trattament ta’ kontra l-koagulazzjoni, waqt li jkollhom linja fil-vini jew fl-arterji u t-tifel/tifla jkollhom l-eparina għaddejja minn din il-linja biex iżżommha miftuħa, jew jekk jiddaħħal tubu fil-vini jew arterji tad-demm (ablazzjoni tal-kateter) għat-trattament ta’ taħbit tal-qalb irregolari (arritmija).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tat-tifel/tifla qabel tagħti din il-mediċina jekk it-tifel/tifla għandhom xi waħda minn dawn li ġejjin:

* **riskju miżjud ta’ fsada**, bħal:
* **disturbi tad-demm**, inkluż kundizzjonijiet li jirriżultaw f’attività tal-plejtlits imnaqqsa;
* **pressjoni tad-demm għolja ħafna,** mhux ikkontrollata minn trattament mediku;
* **marda tal-kliewi severa jew jekk it-tifel/tifla jkunu fuq dijaliżi;**
* **problema tal-fwied jew storja ta’ problemi bil-fwied**;
* Din il-mediċina se tintuża b’attenzjoni f’pazjenti b’sinjali ta’ funzjoni tal-fwied mibdula.
* **kellhom tubu (kateter) jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar** (għal anesteżija jew tnaqqis tal-uġigħ), it-tabib tat-tifel/tifla se jgħidlek biex tagħti din il-mediċina 5 sigħat jew aktar wara t-tneħħija tal-kateter;
* jekk it-tifel/tifla għandhom **valvolu tal-qalb** artifiċjali;
* jekk it-tabib tat-tifel/tifla jistabbilixxi li l-pressjoni tad-demm tat-tifel/tifla mhijiex stabbli jew ikun ippjanat trattament jew proċedura kirurġika biex tneħħi l-embolu tad-demm mill-pulmun tat-tifel/tifla.

Oqgħod attent ħafna b’Eliquis

* jekk taf li t-tifel/tifla għandhom marda msejħa sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju ta’ emboli tad-demm), għid lit-tabib tat-tifel/tifla li ser jiddeċiedi jekk it-trattament għandux bżonn jinbidel.

Jekk it-tifel/tifla jkollhom bżonn jagħmlu operazzjoni jew proċedura li tista’ twassal għal fsada, it-tabib tat-tifel/tifla jista’ jsaqsik biex tieqaf tagħti din il-mediċina temporanjament għal ftit żmien. Jekk inti mhux ċert/a jekk proċedura tistax twassal għal fsada, staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla.

**Tfal u adolexxenti**

Eliquis granuli f’kapsula għall-ftuħ għandhom jintużaw għal tfal li jiżnu bejn 4 kg u 5 kg għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini. M’hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tiegħu fi tfal u adolexxenti f’indikazzjonijiet oħra.

**Mediċini oħra u Eliquis**

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla jekk it-tifel/tifla qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u xi oħrajn jistgħu jnaqqsu l-effetti tiegħu. It-tabib tat-tifel/tifla se jiddeċiedi jekk it-tifel/tifla għandhomx jiġu ttrattati b’Eliquis meta jieħdu dawn il-mediċini u kemm it-tifel/tifla għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u jżidu ċ-ċans ta’ fsada mhux mixtieqa:

* xi **mediċini għal infezzjonijiet fungali** (eż., ketoconazole, eċċ.);
* xi **mediċini antivirali għal HIV / AIDS** (eż., ritonavir);
* **mediċini** oħrajn **li jintużaw biex inaqqsu t-tgħaqid tad-demm** (eż., enoxaparin, eċċ);
* **mediċini anti-infjammatorji** jew **mediċini għal kontra l-uġigħ** (eż., acetylsalicylic acid jew naproxen);
* **mediċini għal pressjoni tad-demm għolja jew għal problemi tal-qalb** (eż., diltiazem);
* **mediċini antidepressivi** msejħa **inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina** jew **inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina norepinefrina**.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-abbiltà ta’ Eliquis biex jgħin jimpedixxi l-iffurmar ta’ emboli tad-demm:

* **mediċini li jimpedixxu l-epilessija jew l-aċċessjonijiet** (eż., phenytoin, eċċ.);
* **St John’s Wort** (suppliment erbali użat għad-depressjoni);
* **mediċini biex jittrattaw it-tuberkolożi** jew **infezzjonijiet oħrajn** (eż., rifampicin).

**Tqala u treddigħ**

Jekk l-adolexxenti hija tqila jew qed tredda’, taħseb li l-adolexxenti tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tal-adolexxenti qabel tieħu din il-mediċina.

L-effetti ta’ Eliquis fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhux imwielda għadhom mhux magħrufa. Ma għandekx tieħu din il-mediċina jekk l-adolexxenti hija tqila. **Ikkuntattja lit-tabib tal-adolexxenti minnufih** jekk l-adolexxenti toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

L-adolexxenti li għandhom ċiklu mestrwali jistgħu jesperjenzaw ħruġ ta’ demm mestrwali aktar qawwi b’Eliquis. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tat-tifla għal xi mistoqsijiet.

Mhux magħruf jekk Eliquis jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tal-adolexxenti għal parir qabel tagħti din il-mediċina lill-adolexxenti jekk din qed tredda’. Dawn se jagħtuk parir dwar jekk l-adolexxenti għandhiex twaqqaf it-treddigħ waqt li qed tirċievi Eliquis jew, minflok, jekk għandhiex tieqaf tieħu din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Eliquis ma ntweriex li jimpedixxi l-ħila li ssuq jew tħaddem magni.

**Eliquis fih sucrose**

Jekk it-tabib tat-tifel/tifla qallek li t-tifel/tifla għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla qabel tagħti din il-mediċina.

**3. Kif għandek tagħti Eliquis**

Dejjem agħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek skont il-parir eżatt tat-tabib tat-tifel/tifla. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tat-tifel/tifla jekk ikollok xi dubju.

**Doża**

Ipprova agħti d-doża fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Jekk it-tifel/tifla jkollhom diffikultà biex jibilgħu, tista’ tagħti t-taħlita likwida permezz ta’ tubu tal-gastrostomija jew tubu nażogastriku. Kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tagħti Eliquis.

Peress li d-doża ta’ Eliquis hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem, huwa importanti li tiskeda ż-żjarat għand it-tabib minħabba li d-doża jista’ jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif jinbidel il-piż. Dan jiżgura li t-tifel/tifla jirċievu d-doża korretta ta’ Eliquis. It-tabib tiegħek jista’ jaġġusta d-doża tat-tifel/tifla meta jkun meħtieġ. Hawn taħt tista’ ssib it-tabella li t-tabib tiegħek se juża. Taġġustax id-doża inti stess.

**Tabella 1: Doża rakkomandata għal Eliquis fit-tfal**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Jiem 1‑7 | | Jum 8 u lil hinn | |
| Piż tal-ġisem (kg) | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| 4 sa < 5 | 0.6 mg darbtejn kuljum | 1.2 mg | 0.3 mg darbtejn kuljum | 0.6 mg |
| 5 sa < 6 | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg | 0.5 mg darbtejn kuljum | 1 mg |
| 6 sa < 9 | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg |
| 9 sa < 12 | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg | 1.5 mg darbtejn kuljum | 3 mg |
| 12 sa < 18 | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg |
| 18 sa < 25 | 6 mg darbtejn kuljum | 12 mg | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg |
| 25 sa < 35 | 8 mg darbtejn kuljum | 16 mg | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg |
| ≥ 35 | 10 mg darbtejn kuljum | 20 mg | 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |

Jekk jogħġbok osserva t-tifel/tifla biex tiżgura li d-doża sħiħa tkun ittieħdet. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

**Jekk it-tifel/tifla jobżqu d-doża jew jirremettu:**

fi żmien 30 minuta wara li tittieħed id-doża, irrepeti d-doża. Aktar minn 30 minuta wara li tittieħed id-doża, tirrepetix id-doża. Kompli agħti d-doża ta’ Eliquis li jmiss fil-ħin skedat li jkun imiss. Ikkuntattja lit-tabib jekk it-tifel/tifla jobżqu d-doża jew jirremettu b’mod ripetut wara li jieħdu Eliquis.

**It-tabib tat-tifel/tifla jista’ jibdel it-trattament ta’ kontra l-koagulazzjoni kif ġej:**

*Tibdil minn mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni għal Eliquis*

Tibqax tagħti l-mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni. Ibda t-trattament b’Eliquis fil-ħin li t-tifel/tifla suppost ikunu ħadu d-doża li jmiss tal-mediċina ta’ kontra l-koagulazzjoni, imbagħad kompli normali.

*Tibdil minn trattament b’antikoagulant li fih antagonist ta’ vitamina K (e.ż., warfarin) għal Eliquis*

Tibqax tagħti l-mediċina li fiha antagonist ta’ vitamina K. It-tabib tat-tifel/tifla għandu bżonn jiċċekkja d-demm u jagħtik istruzzjonijiet ta’ meta għandek tibda tagħti Eliquis lit-tifel/tifla.

**Jekk tagħti lit-tifel/tifla aktar Eliquis milli suppost**

**Għid lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih** jekk inti tajt lit-tifel/tifla aktar mid-doża preskritta ta’ din il-mediċina. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek, anki jekk ma jkun għad fadal ebda mediċina.

Jekk tagħti lit-tifel/tifla iktar Eliquis milli huwa rrakkomandat, it-tifel/tifla jista’ jkollhom riskju miżjud ta’ fsada. Jekk isseħħ xi fsada, jista’ jkun hemm bżonn ta’ kirurġija, trasfużjonijiet tad-demm, jew trattamenti oħrajn li jistgħu jreġġgħu lura l-attività ta’ kontra l-fattur Xa.

**Jekk tinsa tagħti Eliquis lit-tifel/tifla**

Jekk it-tifel/tifla qabeż/qabżet doża ta’ filgħodu, agħtiha kif tiftakar u tista’ tingħata flimkien mad-doża ta’ filgħaxija.

Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tingħata biss dakinhar filgħaxija. Tagħtix żewġ dożi l-għada filgħodu, minflok, kompli segwi l-iskeda tad-dożaġġ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

**Jekk it-tifel/tifla qabżu aktar minn doża waħda ta’ Eliquis**, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla x’għandek tagħmel.

**Jekk it-tifel/tifla jieqfu jieħdu Eliquis:**

Tiqafx tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tat-tifel/tifla, minħabba li r-riskju li jiżviluppaw embolu tad-demm jista’ jkun ikbar jekk it-tifel/tifla jwaqqfu t-trattament kmieni wisq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

* **Għid lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih** jekk tosserva kwalunkwe sintomu minn dawn;
* Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien u/jew fil-gerżuma u diffikultà biex jieħdu n-nifs. Il-frekwenza ta’ dawn l-effetti sekondarji hija komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni).

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. L-effetti sekondarji magħrufa għal apixaban li jintuża għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini jew fid-demm huma elenkati hawn taħt. B’mod ġenerali, l-effetti sekondarji osservati fit-tfal u l-adolexxenti ttrattati b’Eliquis kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u kienu primarjament ħfief għal moderati fis-severità. Effetti sekondarji li kienu osservati aktar ta’ spiss fit-tfal u l-adolexxenti kienu fsada mill-imnieħer u fsada mhux normali fil-vaġina.

**Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)**

* Fsada li tinkludi:
* mill-vaġina;
* mill-imnieħer.

**Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)**

- Fsada li tinkludi:

* mill-ħanek;
* demm fl-awrina;
* tbenġil u nefħa;
* mill-imsaren jew mir-rektum;
* demm aħmar/jgħajjat fl-ippurgar;
* fsada li sseħħ wara operazzjoni, inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni;
* Telf tax-xagħar;
* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tat-tifel/tifla (li jista’ jaffettwa t-tgħaqid tad-demm);
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Raxx tal-ġilda;
* Ħakk;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħel lit-tifel/tifla jħossuhom qisu se jkollhom ħass ħażin jew ikollhom taħbit tal-qalb mgħaġġel;

Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* funzjoni anormali tal-fwied;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fl-alanine aminotransferase (ALT).

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

Fsada:

* fl-addome jew fl-ispazju wara l-kavità addominali;
* fl-istonku;
* fl-għajnejn;
* fil-ħalq;
* mill-murliti;
* fil-ħalq jew demm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol;
* fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar;
* fil-pulmun;
* fil-muskoli;
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u li jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil;

- Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* żieda fil-gamma‑glutamyltransferase (GGT);
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina.

- Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk it-tifel/tifla jkollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eliquis**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6.** **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Eliquis**

* + - Is-sustanza attiva hi apixaban. Kull kapsula għall-ftuħ fiha 0.15 mg apixaban.
    - Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
* Granuli: hypromellose (E464), l-isferi taz-zokkor (magħmula minn xropp taz-zokkor, lamtu tal-qamħirrum (E1450), u sucrose). Ara sezzjoni 2 “Eliquis fih sucrose”.
* Qoxra tal-kapsula: gelatin (E441), titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172).

**Kif jidher Eliquis u l-kontenut tal-pakkett**

Il-granuli għandhom lewn abjad għal abjad jagħti fl-isfar u huma ppreżentati f’kontenituri li għandhom jinfetħu (il-kapsula m’għandhiex tinbela’ sħiħa).

Il-kapsula għandha korp trasparenti u għatu isfar opak.

Eliquis huwa disponibbli fi fliexken, ġewwa kartuna. Kull flixkun fih 28 kapsula għall-ftuħ.

**Kard ta’ Twissija għall-Pazjent: informazzjoni dwar l-immaniġġjar**

Ġol-pakkett ta’ Eliquis, flimkien mal-fuljett ta’ tagħrif, għandek issib Kard ta’ Twissija għall-Pazjent, jew it-tabib tat-tifel/tifla jista’ jagħtik kard simili.

Din il-Kard ta’ Twissija għall-Pazjent tinkludi informazzjoni li se tkun utli għalik u li ser tinforma lil tobba oħrajn li inti qed tieħu Eliquis. **Għandek iżżomm din il-kard fuqek il-ħin kollu.**

1. Ħu l-kard.

2. Issepara l-lingwa tiegħek skont il-bżonn (dan hu faċli minħabba li t-truf huma mtaqqbin).

3. Imla s-sezzjonijiet li ġejjin jew staqsi lit-tabib tiegħek biex jimlihomlok:

* Isem:
* Data tat-Twelid:
* Indikazzjoni:
* Piż:
* Doża: ........mg darbtejn kuljum:
* Isem tat-Tabib:
* Telefown tat-tabib:

4. Itwi l-kard u żommha fuqek il-ħin kollu

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**Manifattur**

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

L-Irlanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**{XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>/.

**IStruzzjonijiet għall-użu ta’ Eliquis 0.15 mg granuli f’KAPSULI GĦALL-FTUĦ**

|  |
| --- |
| **Informazzjoni importanti:**   * **Għal aktar informazzjoni dwar Eliquis, irreferi għall-Fuljett ta’ Tagħrif jew tkellem mat-tabib tiegħek.**   Il-metodu fejn wieħed iraxxax il-granuli li jinsabu f’kapsuli għall-ftuħ biex iħallat il-kontenut ta’ Eliquis mat-trab tal-ħalib għat-trabi jew mal-ilma jista’ jintuża għal tfal li ma jistgħux jibilgħu granuli jew pilloli miksijin.   * **Għal pazjenti b’restrizzjonijiet rigward il-fluwidi, il-volum ta’ trab tal-ħalib għat-trabi jew ilma jista’ jitnaqqas għal mhux inqas minn 2.5 mL.** |

**Preparazzjoni tad-doża bl-użu ta’ granuli f’kapsuli għall-ftuħ**



**AQRA L-ISTRUZZJONIJIET LI ĠEJJIN QABEL TIPPREPARA U TAGĦTI DOŻA.**

Se jkollok bżonn tazza tal-mediċina, siringa għal dożi orali u mgħarfa żgħira (għat-taħlit) biex tagħti din il-mediċina. Tista’ tikseb dawn l-affarijiet minn spiżerija, jekk meħtieġ.

**Metodu għat-taħlit ta’ LIKWIDU għal granuli f’kapsuli għall-ftuħ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ❏ **PASS 1: Ipprepara l-affarijiet**   * **Aħsel u nixxef** idejk. * **Naddaf u pprepara wiċċ ċatt fejn se tipprepara l-mediċina**. * **Iġbor flimkien** l-affarijiet tiegħek: * Kapsuli għall-ftuħ (iċċekkja r-riċetta mogħtija mit-tabib għan-numru ta’ kapsuli għall-ftuħ li trid tuża għal kull doża). * Siringa orali (biex tagħti l-mediċina lit-tarbija tiegħek) * Tazza tal-mediċina (biex tħallat il-mediċina) * Mgħarfa żgħira * **Likwidu tat-taħlit** (uża **trab tal-ħalib għat-trabi jew ilma**). | A drawing of a syringe  Description automatically generatedA measuring cup with numbers and a few words  Description automatically generated with medium confidenceA close-up of a spoon  Description automatically generatedA close-up of two pills  Description automatically generated  Siringa orali  Tazza tal-mediċina  Mgħarfa żgħira  Likwidu għat-taħlit: uża trab tal-ħalib għat-trabi jew ilma  Kapsula għall-ftuħ | |
| ❏ **PASS 2: Żid il-likwidu fit-tazza tal-mediċina**   * **Żid madwar 5 mL (kuċċarina)** ta’ likwidu fit-tazza tal-mediċina.   ***Twissija:******sabiex tiżgura doża sħiħa, TPOĠĠIX il-mediċina fi flixkun tat-trabi*** |  | |
| ❏ **PASS 3: Taptap il-kapsula għall-ftuħ**   * **Żomm** il-kapsula għall-ftuħ mit-tarf ikkulurit iħares ’il fuq. * **Taptap** it-tarf trasparenti biex tmexxi l-mediċina lejn it-tarf trasparenti. | A close-up of a hand holding a pill  Description automatically generated | |
| ❏ **PASS 4: Iftaħ il-kapsula għall-ftuħ - Raxxax il-mediċina fit-tazza**   * **Żomm** il-kapsula għall-ftuħ fuq it-tazza. * **Dawwar** iż-żewġ trufijiet tal-kapsula għall-ftuħ u bil-mod iġbidhom minn xulxin. * **Raxxax** il-kontenut tal-kapsula għall-ftuħ fil-likwidu. * **Iċċekkja** l-qxur tal-kapsula għall-ftuħ biex tiżgura li jkunu vojta. | A hand holding a pill  Description automatically generated | |
| ❏ **PASS 5: Taħlit**   * **Żomm** it-tazza tal-mediċina b’id waħda. * **Ħawwad** il-mediċina fil-likwidu bl-użu ta’ mgħarfa żgħira. * **Kompli ħawwad** sakemm il-mediċina tinħall. Il-mediċina għandha tinħall malajr u se tidher imdardra. | A hand holding a spoon  Description automatically generated | |
| ❏ **PASS 6: Agħti l-mediċina**  ***Dan huwa proċess maqsum f’2 partijiet sabiex jiġi żgurat li tingħata l-mediċina KOLLHA.***  ***Segwi kemm Parti 1 kif ukoll Parti 2.***  **Parti 1:** Iġbed it-taħlita likwida KOLLHA bis-siringa orali u agħti l-mediċina kollha fis-siringa. | | |
|  | | |
| **IMBOTTA l-planġer** | **Iġbed it-taħlita likwida KOLLHA b’tali mod li ma tibqa’ ebda mediċina fit-tazza tad-dożaġġ** | **Agħti BIL-MOD u agħti l-mediċina kollha fis-siringa** |
| A hand holding a game controller  Description automatically generated | A hand holding a syringe with Fallingwater in the background  Description automatically generated | A hand holding a cigarette  Description automatically generated |
| **Parti 2:** Irrepeti sabiex tiżgura li kwalunkwe mediċina li jifdal tingħata kif ġej: | | |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Żid madwar 5 mL (kuċċarina) IKTAR ta’ likwidu fit-tazza tal-mediċina** | **BIL-MOD ħawwad il-likwidu b’mgħarfa żgħira** | **IMBOTTA l-planġer** | **Iġbed it-taħlita likwida KOLLHA b’tali mod li ma tibqa’ ebda mediċina fit-tazza tad-dożaġġ** | **Agħti BIL-MOD u agħti l-mediċina kollha fis-siringa** | | A hand pouring a liquid into a small cup  Description automatically generated | A hand holding a spoon and a cup  Description automatically generated | A hand holding a screwdriver  Description automatically generated | A white drawing of a syringe with Fallingwater in the background  Description automatically generated | A hand holding a cigarette  Description automatically generated | | | |
| ❏ **PASS 7: Aħsel**   * **Armi** l-kapsula għall-ftuħ vojta. * Aħsel in-naħa ta’ barra u ta’ ġewwa tas-siringa bl-ilma. * Aħsel it-tazza tal-mediċina u l-imgħarfa żgħira. | A hand holding a ruler  Description automatically generated | |
| Kun żgur li tagħti l-mediċina minnufih jew mhux aktar tard minn sagħtejn wara li tippreparaha. | | |

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Eliquis 0.5 mg granula miksija f’qartas**

**Eliquis 1.5 mg granuli miksijin f’qartas**

**Eliquis 2 mg granuli miksijin f’qartas**

apixaban

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tagħti din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik. Dan il-fuljett inkiteb għall-pazjenti (“għalik”) u l-ġenitur jew il-persuna li qed tieħu ħsieb il-pazjent u li se tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tagħti Eliquis

3. Kif għandek tagħti Eliquis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Eliquis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Eliquis u għalxiex jintuża**

Eliquis fih is-sustanza attiva apixaban, li tagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa antikoagulanti. Din il-mediċina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demm billi timblokka l-Fattur Xa, li huwa komponent importanti tal-emboli tad-demm.

Eliquis jintuża fit-tfal minn età ta’ 28 jum sa inqas minn 18‑il sena għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini jew fil-vini u l-arterji tal-pulmun.

Għad-doża rakkomandata adattata għall-piż tal-ġisem, ara sezzjoni 3.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tagħti Eliquis**

**Tiħux Eliquis jekk**

* **it-tifel/tifla huma allerġiċi** għal apixaban jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
* **it-tifel/tifla għandhom ħruġ ta’ demm eċċessiv;**
* it-tifel/tifla għandhom **marda f’xi organu** tal-ġisem li żżid ir-riskju ta’ fsada serja (bħal **ulċera attiva jew reċenti** fl-istonku jew fl-imsaren, **fsada reċenti fil-moħħ)**;
* it-tifel/tifla għandhom **marda tal-fwied** li twassal għal riskju miżjud ta’ fsada (koagulopatija epatika);
* **it-tifel/tifla qegħdin jieħdu xi** **mediċini li jipprevjenu t-tgħaqid tad-demm** (e.ż., warfarin, rivaroxaban, dabigatran jew heparin), minbarra meta jkun hemm tibdil fit-trattament ta’ kontra l-koagulazzjoni, waqt li jkollok linja fil-vini jew fl-arterji u jkollok l-eparina għaddejja minn din il-linja biex iżżommha miftuħa, jew jekk jiddaħħal tubu fil-vini jew arterji tad-demm (ablazzjoni tal-kateter) għat-trattament ta’ taħbit tal-qalb irregolari (arritmija).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tat-tifel/tifla qabel tagħti din il-mediċina jekk it-tifel/tifla għandhom xi waħda minn dawn li ġejjin:

* **riskju miżjud ta’ fsada**, bħal:
* **disturbi tad-demm**, inkluż kundizzjonijiet li jirriżultaw f’attività tal-plejtlits imnaqqsa;
* **pressjoni tad-demm għolja ħafna,** mhux ikkontrollata minn trattament mediku;
* **marda tal-kliewi severa jew jekk it-tifel/tifla jkunu fuq dijaliżi;**
* **problema tal-fwied jew storja ta’ problemi bil-fwied**;
* Din il-mediċina se tintuża b’attenzjoni f’pazjenti b’sinjali ta’ funzjoni tal-fwied mibdula.
* **kellhom tubu (kateter) jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar** (għal anesteżija jew tnaqqis tal-uġigħ), it-tabib tat-tifel/tifla se jgħidlek biex tagħti din il-mediċina 5 sigħat jew aktar wara t-tneħħija tal-kateter;
* jekk it-tifel/tifla għandhom **valvola tal-qalb** artifiċjali;
* jekk it-tabib tat-tifel/tifla jistabbilixxi li l-pressjoni tad-demm tat-tifel/tifla mhijiex stabbli jew ikun ippjanat trattament jew proċedura kirurġika biex tneħħi l-embolu tad-demm mill-pulmun tat-tifel/tifla.

Oqgħod attent ħafna b’Eliquis

* jekk taf li t-tifel/tifla għandhom marda msejħa sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju ta’ emboli tad-demm), għid lit-tabib tat-tifel/tifla li ser jiddeċiedi jekk it-trattament għandux bżonn jinbidel.

Jekk it-tifel/tifla jkollhom bżonn jagħmlu operazzjoni jew proċedura li tista’ twassal għal fsada, it-tabib jista’ jsaqsik biex twaqqaf din il-mediċina temporanjament għal ftit żmien. Jekk inti mhux ċert/a jekk proċedura tistax twassal għal fsada, staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla.

**Tfal u adolexxenti**

Eliquis granuli miksijin fi qratas għandhom jintużaw għal tfal li jiżnu minn 5 kg sa inqas minn 35 kg għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini. M’hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tiegħu fi tfal u adolexxenti f’indikazzjonijiet oħra.

**Mediċini oħra u Eliquis**

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla jekk qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u xi oħrajn jistgħu jnaqqsu l-effetti tiegħu. It-tabib tat-tifel/tifla se jiddeċiedi jekk it-tifel/tifla għandhomx jiġu ttrattati b’Eliquis meta jieħdu dawn il-mediċini u kemm għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta’ Eliquis u jżidu ċ-ċans ta’ fsada mhux mixtieqa:

* xi **mediċini għal infezzjonijiet fungali** (eż., ketoconazole, eċċ.);
* xi **mediċini antivirali għal HIV / AIDS** (eż., ritonavir);
* **mediċini** oħrajn **li jintużaw biex inaqqsu t-tgħaqid tad-demm** (eż., enoxaparin, eċċ);
* **mediċini anti-infjammatorji** jew **mediċini għal kontra l-uġigħ** (eż., acetylsalicylic acid jew naproxen);
* **mediċini għal pressjoni tad-demm għolja jew għal problemi tal-qalb** (eż., diltiazem);
* **mediċini antidepressivi** msejħa **inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina** jew **inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta’ serotonina norepinefrina**.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-abbiltà ta’ Eliquis biex jgħin jimpedixxi l-iffurmar ta’ emboli tad-demm:

* **mediċini li jimpedixxu l-epilessija jew l-aċċessjonijiet** (eż., phenytoin, eċċ.);
* **St John’s Wort** (suppliment erbali użat għad-depressjoni);
* **mediċini biex jittrattaw it-tuberkolożi** jew **infezzjonijiet oħrajn** (eż., rifampicin).

**Tqala u treddigħ**

Jekk l-adolexxenti hija tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tal-adolexxenti qabel tieħu din il-mediċina.

L-effetti ta’ Eliquis fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhux imwielda għadhom mhux magħrufa. Ma għandekx tieħu din il-mediċina jekk l-adolexxenti hija tqila. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk l-adolexxenti toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

L-adolexxenti li għandhom ċiklu mestrwali jistgħu jesperjenzaw ħruġ ta’ demm mestrwali aktar qawwi b’Eliquis. Jekk jogħġbok ikkuntattja t-tabib tat-tifel/tifla għal xi mistoqsijiet.

Mhux magħruf jekk Eliquis jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tal-adolexxenti għal parir qabel tagħti din il-mediċina lill-adolexxenti jekk din qed tredda’. Dawn se jtuk parir dwar jekk l-adolexxenti għandhiex twaqqaf it-treddigħ waqt li qed tirċievi Eliquis jew, minflok, jekk għandhiex twaqqaf din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Eliquis ma ntweriex li jimpedixxi l-ħila li ssuq jew tħaddem magni.

**Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium**

Jekk it-tabib tat-tifel/tifla qallek li t-tifel/tifla għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla qabel tagħti din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull granula miksija, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis‑sodium’.

**3. Kif għandek tagħti Eliquis**

Dejjem agħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek skont il-parir eżatt tat-tabib tagħhom. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tat-tifel/tifla jekk ikollok xi dubju.

**Doża**

Ipprova agħti l-pilloli fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Jekk it-tifel/tifla jkollhom diffikultà biex jibilgħu, tista’ tagħti t-taħlita likwida permezz ta’ tubu tal-gastrostomija jew tubu nażogastriku. Kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tagħti Eliquis.

Peress li d-doża ta’ Eliquis hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem, huwa importanti li tiskeda ż-żjarat għand it-tabib minħabba li d-doża jista’ jkollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif jinbidel il-piż. Dan jiżgura li t-tifel/tifla jirċievu d-doża korretta ta’ Eliquis. It-tabib tiegħek jista’ jaġġusta d-doża tat-tifel/tifla meta jkun meħtieġ. Hawn taħt tista’ ssib it-tabella li t-tabib tiegħek se juża. Taġġustax id-doża inti stess.

**Tabella 1** Doża rakkomandata għal Eliquis fit-tfal

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Jiem 1‑7 | | Jum 8 u lil hinn | |
| Piż tal-ġisem (kg) | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum | Skeda tad-dożaġġ | Doża massima ta’ kuljum |
| 4 sa < 5 | 0.6 mg darbtejn kuljum | 1.2 mg | 0.3 mg darbtejn kuljum | 0.6 mg |
| 5 sa < 6 | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg | 0.5 mg darbtejn kuljum | 1 mg |
| 6 sa < 9 | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg | 1 mg darbtejn kuljum | 2 mg |
| 9 sa < 12 | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg | 1.5 mg darbtejn kuljum | 3 mg |
| 12 sa < 18 | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg | 2 mg darbtejn kuljum | 4 mg |
| 18 sa < 25 | 6 mg darbtejn kuljum | 12 mg | 3 mg darbtejn kuljum | 6 mg |
| 25 sa < 35 | 8 mg darbtejn kuljum | 16 mg | 4 mg darbtejn kuljum | 8 mg |
| ≥ 35 | 10 mg darbtejn kuljum | 20 mg | 5 mg darbtejn kuljum | 10 mg |

Jekk jogħġbok osserva t-tifel/tifla biex tiżgura li d-doża sħiħa tkun ittieħdet. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

**Jekk it-tifel/tifla jobżqu d-doża jew jirremettu:**

* fi żmien 30 minuta wara li tittieħed id-doża, irrepeti d-doża.

aktar minn 30 minuta wara li tittieħed id-doża, tirrepetix id-doża.

Kompli agħti d-doża ta’ Eliquis li jmiss fil-ħin skedat li jkun imiss. Ikkuntattja lit-tabib jekk it-tifel/tifla jobżqu d-doża jew jirremettu b’mod ripetut wara li jieħdu Eliquis.

**It-tabib tat-tifel/tifla jista’ jibdel it-trattament ta’ kontra l-koagulazzjoni kif ġej:**

* *Tibdil minn mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni għal Eliquis*

Tibqax tagħti l-mediċini ta’ kontra l-koagulazzjoni. Ibda t-trattament b’Eliquis fil-ħin li t-tifel/tifla suppost ikunu ħadu d-doża li jmiss tal-mediċina ta’ kontra l-koagulazzjoni, imbagħad kompli normali.

* *Tibdil minn trattament b’antikoagulant li fih antagonist ta’ vitamina K (e.ż., warfarin) għal Eliquis*

Tibqax tagħti l-mediċina li fiha antagonist ta’ vitamina K. It-tabib tat-tifel/tifla għandu bżonn jiċċekkjalek id-demm u jagħtik istruzzjonijiet ta’ meta għandek tibda tagħti Eliquis lit-tifel/tifla.

**Jekk tagħti lit-tifel/tifla aktar Eliquis milli suppost**

**Għid lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih** jekk inti tajt lit-tifel/tifla aktar mid-doża preskritta ta’ din il-mediċina. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek, anki jekk ma jkun għad fadal ebda mediċina.

Jekk tagħti lit-tifel/tifla iktar Eliquis milli huwa rrakkomandat, it-tifel/tifla jista’ jkollhom riskju miżjud ta’ fsada. Jekk isseħħ xi fsada, jista’ jkun hemm bżonn ta’ kirurġija, trasfużjonijiet tad-demm, jew trattamenti oħrajn li jistgħu jreġġgħu lura l-attività ta’ kontra l-fattur Xa.

**Jekk tinsa tagħti Eliquis lit-tifel/tifla**

* Jekk it-tifel/tifla qabeż/qabżet doża ta’ filgħodu, agħtiha kif tiftakar u tista’ tingħata flimkien mad-doża ta’ filgħaxija.
* Doża ta’ filgħaxija maqbuża tista’ tittieħed biss dakinhar filgħaxija.Tagħtix żewġ dożi l-għada filgħodu, minflok, kompli segwi l-iskeda tad-dożaġġ darbtejn kuljum kif rakkomandat l-għada.

**Jekk it-tifel/tifla qabżu aktar minn doża waħda ta’ Eliquis**, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla x’għandek tagħmel.

**Jekk it-tifel/tifla jieqfu jieħdu Eliquis**

Tiqafx tagħti din il-mediċina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tat-tifel/tifla, minħabba li r-riskju li jiżviluppaw embolu tad-demm jista’ jkun ikbar jekk twaqqaf it-trattament tat-tifel/tifla kmieni wisq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tat-tifel/tifla.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

* **Ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih** jekk tosserva kwalunkwe sintomu minn dawn;
* Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq, fl-ilsien u/jew fil-gerżuma u diffikultà biex jieħdu n-nifs. Il-frekwenza ta’ dawn l-effetti sekondarji hija komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni).

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. L-effetti sekondarji magħrufa għal apixaban li jintuża għat-trattament tal-emboli tad-demm u l-prevenzjoni tal-okkorrenza mill-ġdid tal-emboli tad-demm fil-vini jew fid-demm huma elenkati hawn taħt. B’mod ġenerali, l-effetti sekondarji osservati fit-tfal u l-adolexxenti ttrattati b’Eliquis kienu simili fit-tip għal dawk osservati fl-adulti u kienu primarjament ħfief għal moderati fis-severità. Effetti sekondarji li kienu osservati aktar ta’ spiss fit-tfal u l-adolexxenti kienu fsada mill-imnieħer u fsada mhux normali fil-vaġina.

**Effetti sekondarji Komuni Ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)**

Fsada li tinkludi:

* mill-vaġina;
* mill-imnieħer.

**Effetti sekondarji Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)**

- Fsada li tinkludi:

* mill-ħanek;
* demm fl-awrina;
* tbenġil u nefħa;
* mill-imsaren jew mir-rektum;
* demm aħmar/jgħajjat fl-ippurgar;
* fsada li sseħħ wara operazzjoni, inkluż tbenġil u nefħa, tnixxija ta’ demm mill-ferita/inċiżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni;

- Telf tax-xagħar;

* Anemija li tista’ tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda;
* Għadd ta’ plejtlits imnaqqas fid-demm tat-tifel/tifla (li jista’ jaffettwa t-tgħaqid tad-demm);
* Dardir (tħossok se tirremetti);
* Raxx tal-ġilda;
* Ħakk;
* Pressjoni tad-demm baxxa li tista’ ġġiegħel lit-tifel/tifla jħossuhom qisu se jkollhom ħass ħażin jew ikollhom taħbit tal-qalb mgħaġġel;

Testijiet tad-demm jistgħu juru:

* funzjoni anormali tal-fwied;
* żieda f’xi enzimi tal-fwied;
* żieda fl-alanine aminotransferase (ALT).

**Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)**

- Fsada:

* fl-addome jew fl-ispazju wara l-kavità addominali;
* fl-istonku;
* fl-għajnejn;
* fil-ħalq;
* mill-murliti;
* fil-ħalq jew demm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol;
* fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar;
* fil-pulmun;
* fil-muskoli;
* Raxx tal-ġilda li jista’ jifforma nfafet u li jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawwra b’żona aktar ċara, b’ċirku skur mat-tarf) *(eritema multiforme)*;
* Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista’ tirriżulta f’raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbża, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbenġil. It-testijiet tad-demm jistgħu juru:
* żieda fil-gamma‑glutamyltransferase (GGT);
* testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina.

- Fsada fil-kliewi xi kultant bil-preżenza tad-demm fl-awrina li twassal għan-nuqqas ta’ kapaċità li l-kliewi jaħdmu kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk it-tifel/tifla jkollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tagħhom. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eliquis**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Eliquis**

* + - Is-sustanza attiva hi apixaban. Kull qartas fih 0.5 mg, 1.5 mg jew 2 mg apixaban.
    - Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
* Qalba tal-pillola: **lactose** (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), sodium laurilsulfate, magnesium stearate (E470b);
* Kisja tar-rita: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 “Eliquis fih lactose (tip ta’ zokkor) u sodium”), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, iron oxide red (E172).

**Kif jidher Eliquis u l-kontenut tal-pakkett**

0.5 mg granuli miksijin, tondi u roża fi qratas ta’ 0.5 mg, 1.5 mg, u 2 mg

* Qartas tal-fojl tal-aluminju li fih granula waħda miksija ta’ 0.5 mg
* Qartas tal-fojl tal-aluminju li fih tliet granuli miksijin ta’ 0.5 mg
* Qartas tal-fojl tal-aluminju li fih erba’ granuli miksijin ta’ 0.5 mg

Kull kartuna fiha 28 qartas.

**Kard ta’ Twissija għall-Pazjent: informazzjoni dwar l-immaniġġjar**

Ġol-pakkett ta’ Eliquis, flimkien mal-fuljett ta’ tagħrif, għandek issib Kard ta’ Twissija għall-Pazjent, jew it-tabib tat-tifel/tifla jista’ jagħtik kard simili.

Din il-Kard ta’ Twissija għall-Pazjent tinkludi informazzjoni li se tkun utli għat-tifel/tifla u tinforma lil tobba oħrajn li t-tifel/tifla qed jieħdu Eliquis. **Għandek iżżomm din il-kard fuqek il-ħin kollu.**

1. Ħu l-kard.

2. Issepara l-lingwa tiegħek skont il-bżonn (dan hu faċli minħabba li t-truf huma mtaqqbin).

3. Imla s-sezzjonijiet li ġejjin jew staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla biex jimlihomlok:

* Isem:
* Data tat-Twelid:
* Indikazzjoni:
* Piż:
* Doża: ........mg darbtejn kuljum
* Isem tat-Tabib:
* Telefown tat-tabib:

4. Itwi l-kard u żommha fuqek il-ħin kollu

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Bristol‑Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**Manifattur**

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

L-Irlanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**{XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>/.

**IStruzzjonijiet għall-użu ta’ Eliquis granuli miksijin f’qartas**

|  |
| --- |
| **Informazzjoni importanti:**   * **Għal aktar informazzjoni dwar Eliquis, irreferi għall-Fuljett ta’ Tagħrif jew tkellem mat-tabib tiegħek.** * **Għal pazjenti b’restrizzjonijiet rigward il-fluwidi,** **il-volum ta’ trab tal-ħalib għat-trabi jew ilma jista’ jitnaqqas għal mhux inqas minn 2.5 mL.** |

**Preparazzjoni tad-doża bl-użu tal-qratas**

A white bag with black border

Description automatically generated with medium confidence

**AQRA L-ISTRUZZJONIJIET LI ĠEJJIN** QABEL TIPPREPARA U TAGĦTI DOŻA.

Hemm 2 modi kif tista’ tħallat u tagħti din il-mediċina:

* Metodu tal-**LIKWIDU** bl-użu ta’ siringa orali, **jew**
* Metodu tal-**IKEL** bl-użu ta’ skutella żgħira u mgħarfa.

Se jkollok bżonn tazza tal-mediċina u siringa għal dożaġġ orali (għat-taħlit tal-LIKWIDU) **jew** tazza u mgħarfa żgħira (għat-taħlit tal-IKEL) biex tagħti din il-mediċina. Tista’ tikseb dawn l-affarijiet minn spiżerija, jekk meħtieġ.

**Metodu għat-taħlit tal-LIKWIDU għall-qratas**

|  |  |
| --- | --- |
| ❏ **PASS 1: Ipprepara l-affarijiet**   * **Aħsel u nixxef** idejk. * **Naddaf u pprepara wiċċ ċatt fejn se tipprepara l-mediċina**. * **Iġbor flimkien** l-affarijiet tiegħek: * **Qratas** (iċċekkja t-tikketta fuq ir-riċetta tiegħek għan-numru ta’ qratas li t-tabib tiegħek kitiblek li trid tuża għal kull doża). * Siringa orali (biex tagħti l-mediċina) * Tazza tal-mediċina (biex tħallat il-mediċina) * Mgħarfa żgħira (biex tħallat il-mediċina) * Imqass żgħir (biex tiftaħ il-qartas) * **Likwidu tat-taħlit** (uża **trab tal-ħalib għat-trabi, ilma jew meraq tat-tuffieħ**). | A close-up of a spoon  Description automatically generatedA black and white outline of a bag  Description automatically generatedA measuring cup with numbers and a few words  Description automatically generated with medium confidenceA drawing of a syringe  Description automatically generated  Mgħarfa żgħira  Imqass żgħir  Tazza tal-mediċina  Qartas    Siringa orali |
| ❏ **PASS 2: Żid il-likwidu fit-tazza tal-mediċina**   * **Żid madwar 10 mL (2 kuċċarini)** ta’ likwidu fit-tazza tal-mediċina.   ***Twissija: sabiex tiżgura doża sħiħa, TPOĠĠIX il-mediċina fi flixkun tat-trabi*** | A hand pouring liquid into a small glass  Description automatically generated |
| ❏ **PASS 3: Taptap u iftaħ il-qartas**   * **Taptap** il-qartas biex tmexxi l-granula/i miksija/miksijin li jinsabu ġewwa lejn il-qiegħ. * **Aqta’** l-linja bit-tikek fuq il-qartas biex tiftħu. | A black and white image of a phone  Description automatically generated |
| ❏ **PASS 4: Żvojta l-qartas**   * **Żvojta** l-granula/i miksija/miksijin ġewwa l-qartas ġot-tazza tal-mediċina. * **Għaddi** subgħajk fuq il-qartas biex tneħħi l-granuli miksijin kollha. |  |
| ❏ **PASS 5: Taħlit**   * **Żomm** it-tazza tal-mediċina b’id waħda u uża mgħarfa żgħira biex tħawwad u tkisser il-mediċina. * **Ħawwad sakemm din tinħall kompletament.** Dan għandu jieħu bejn 5‑7 minuti.   It-taħlil tal-mediċina huwa importanti għad-doża korretta. | A clock with a black arrow pointing at the time  Description automatically generatedA hand holding a spoon  Description automatically generated  5‑7 minuti |
| ❏ **PASS 6: Agħti l-mediċina**  ***Dan huwa proċess maqsum f’2 partijiet sabiex jiġi żgurat li tingħata l-mediċina KOLLHA.***  ***Segwi kemm Parti 1 kif ukoll Parti 2***  **Parti 1**: Iġbed it-taħlita likwida KOLLHA bis-siringa orali u agħti l-mediċina kollha fis-siringa. | |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **IMBOTTA l-planġer** | **Iġbed it-taħlita likwida KOLLHA b’tali mod li ma tibqa’ ebda mediċina fit-tazza tad-dożaġġ** | **Agħti BIL-MOD u agħti l-mediċina kollha fis-siringa** | | A hand holding a game controller  Description automatically generated | A hand holding a syringe with Fallingwater in the background  Description automatically generated | A hand holding a cigarette  Description automatically generated | | |
| **Parti 2:** Irrepeti sabiex tiżgura li kwalunkwe mediċina li jifdal tingħata kif ġej: | |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Żid madwar 5 mL (kuċċarina) IKTAR ta’ likwidu fit-tazza tal-mediċina** | **BIL-MOD ħawwad il-likwidu b’mgħarfa żgħira** | **IMBOTTA l-planġer** | **Iġbed it-taħlita likwida KOLLHA b’tali mod li ma tibqa’ ebda mediċina fit-tazza tad-dożaġġ** | **Agħti BIL-MOD u agħti l-mediċina kollha fis-siringa** | | A hand pouring a liquid into a small cup  Description automatically generated | A hand holding a spoon and a cup  Description automatically generated | A hand holding a screwdriver  Description automatically generated | A white drawing of a syringe with Fallingwater in the background  Description automatically generated | A hand holding a cigarette  Description automatically generated | | |
| ❏ **PASS 7: Aħsel**   * **Armi** l-qartas vojt. * Aħsel in-naħa ta’ barra u ta’ ġewwa tas-siringa bl-ilma. * Aħsel it-tazza tal-mediċina u l-imgħarfa żgħira. | A drawing of a person holding a ruler  Description automatically generated |
| Kun żgur li tagħti l-mediċina minnufih jew mhux aktar tard minn sagħtejn wara li tippreparaha. | |

**Metodu għat-taħlit tal-IKEL għall-qartas**

|  |  |
| --- | --- |
| ❏ **PASS 1: Ipprepara l-affarijiet**   * **Aħsel u nixxef** idejk. * **Naddaf u pprepara wiċċ ċatt fejn se tipprepara l-mediċina**. * **Iġbor flimkien** l-affarijiet tiegħek: * **Qratas** (iċċekkja r-riċetta għan-numru ta’ qratas li t-tabib tiegħek kitiblek li trid tuża għal kull doża). * Skutella żgħira (biex tħallat il-mediċina) * Mgħarfa żgħira (biex tħallat il-mediċina) * Imqass żgħir (biex tiftaħ il-qartas) * Puree tat-tuffieħ | A black and white outline of a bag  Description automatically generatedA black and white image of a round object  Description automatically generated  Imqass żgħir  Puree tat-tuffieħ  Skutella żgħira  Mgħarfa żgħira  Qartas |
| ❏ **PASS 2: Preparazzjoni għat-taħlit**   * **Żid madwar (15 mL) mgħarfa waħda** ta’ ikel ġol-iskutella. | **A hand holding a spoon over a bowl of food  Description automatically generated** |
| ❏ **PASS 3: Taptap u iftaħ il-qartas**   * **Taptap** il-qartas biex tmexxi l-granuli miksijin li jinsabu ġewwa lejn il-qiegħ. * **Aqta’** l-linja bit-tikek fuq il-qartas biex tiftħu. | **A black and white image of a bag  Description automatically generated** |
| ❏ **PASS 4: Żvojta l-qartas**   * **Żvojta** l-granula/i miksija/miksijin ġewwa l-qartas ġol-iskutella. * **Għaddi** subgħajk fuq il-qartas biex tneħħi l-granuli miksijin kollha. | **A white drawing of a person holding a bowl  Description automatically generated** |
| ❏ **PASS 5: Taħlit**   * **Żomm** l-iskutella żgħira b’id waħda u uża mgħarfa żgħira biex tħawwad il-granula/i miksijin fil-puree tat-tuffieħ.   M’hemmx bżonn li l-granuli miksijin jinħallu fl-ikel. | **A hand holding a bowl of food  Description automatically generated** |
| ❏ **PASS 6: Agħti l-mediċina**   * **Agħti** t-taħlita tal-ikel u l-mediċina permezz ta’ mgħarfa żgħira. * **Żgura** li t-taħlita tal-mediċina u l-ikel ingħatat **KOLLHA**, b’tali mod li ma tibqa’ ebda mediċina fl-iskutella. | A spoons of food on a black background  Description automatically generated |
| ❏ **PASS 7: Aħsel**   * **Armi** l-qartas vojt. * Aħsel it-tazza, l-iskutella żgħira u l-imgħarfa żgħira. | **A black and white drawing of hands holding a faucet  Description automatically generated** |
| Kun żgur li tagħti l-mediċina minnufih. | |

Anness IV

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

**Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta’ Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal apixaban, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

*Nefropatija relatata mal-antikoagulanti (ARN - Anticoagulant-related nephropathy)*: Fid-dawl ta’ *data* disponibbli, inklużi 6 każijiet rilevanti kkonfermati b’bijopsija ta’ ARN li jindikaw rabta possibbli ma’ apixaban, effett ta’ klassi farmakoloġika (l-ARN diġà hija elenkata għal DOACs oħra, rivaroxaban u edoxaban), u plawżibbiltà patofiżjoloġika, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn apixaban u ARN hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC jikkonkludi li l-informazzjoni dwar il-prodott ta’ prodotti li fihom apixaban għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa’ eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal apixaban is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta’ prodott(i) mediċinali li fih/fihom apixaban mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.