

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apixaban Accord 2.5 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg apixaban.

Eccipjenti bl-effett magħruf

Kull pillola ta' 2.5mg miksija b'rita fiha 51.97 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita safra, tonda, b'dijametru ta' madwar 6.00 mm, b'kurbatura 'l barra fuq iż-żewġ naħat mnaqqa b'“IU1” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi venuzi (VTE) f'pazjenti adulti li jkunu għamlu kirurgija ta' sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn jew tal-irkoppa.

Il-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari (NVAF) u b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar b'hal puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu għaw qabel; età  $\geq 75$  sena; pressjoni għolja; dijabete mellitus; insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi  $\geq$  II).

It-trattament ta' trombozi 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).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' VTE (VTEp): kirurgija ta' sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

Id-doża rakkomandata ta' apixaban hija 2.5 mg li tittiehed darbtejn kuljum. Id-doża inizjali għandha tittiehed 12 sa 24 siegħa wara l-kirurgija.

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

*Pazjenti rikoverati li jkunu qegħdin jagħmlu kirurgija ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn*

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

*Pazjenti rikoverati li jkunu qegħdin jagħmlu kirurgija ta' sostituzzjoni tal-irkoppa*

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

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari (NVAF)

Id-doża rakkomandata ta' apixaban hija 5 mg li tittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum.

#### *Tnaqqis fid-doża*

Id-doża rakkomandata ta' apixaban hija 2.5 mg li tittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum f' pazjenti b'NVAF u mill-inqas żewġ karatteristiċi milli ġejjin: età  $\geq 80$  sena, piż tal-ġisem  $\leq 60$  kg, jew kreatinina fis-serum  $\geq 1.5$  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)*

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).

#### *Doża maqbuża*

Jekk jaqbeż doża, il-pazjent għandu jiehu Apixaban Accord minnufih u mbagħad għandu jkompli b'tehid ta' darbtejn kuljum bħal qabel.

#### *Tibdil fit-trattament*

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

#### *Tibdil minn terapija b'antagonist ta' vitamina K (VKA) għal Apixaban Accord*

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

#### *Tibdil minn Apixaban Accord għal terapija b'VKA*

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

#### *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

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

- għall-prevenzjoni ta' VTE f'operazzjoni mhux obligatorja 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 kreatinina fis-serum ta'  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma' età ta'  $\geq 80$  sena jew piż tal-ġisem ta'  $\leq 60$  kg tnaqqis fid-doża hija meħtieġa u deskritta aktar 'il fuq. 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 b'indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-kreatinina ta' 15-29 mL/min) ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2):

- għall-prevenzjoni ta' VTE f'operazzjoni mhux obligatorja 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-kreatinina 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).

#### Indeboliment tal-fwied

Apixaban Accord huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard tal-fwied assoċjat ma' koagulopatija u b'riskju ta' fsada klinikament rilevanti (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' enzimi tal-fwied elevati alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST)  $>2$  x ULN jew total ta' bilirubin  $\geq 1.5$  x ULN ma kienux inklużi fl-istudji kliniċi. Għalhekk Apixaban Accord għandu jintuża b'kawtela f'din il-poplazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Qabel ma' jinbada Apixaban Accord, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

#### Piż tal-ġisem

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).

#### 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 għaddejnin minn kardjoverżjoni

Apixaban jista' jinbeda jew jitkompla f' pazjenti NVAF li jistgħu jkunu jehtieġu 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 transesofagali (TEE - transesophageal echocardiography) jew sken tomografiku komputat (CT - computed tomographic scan) qabel il-kardjoverżjoni, skont il-linji gwida mediċi stabbiliti.

Għal pazjenti li jibdwu kura b' apixaban, għandha tingħata 5 mg darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 dozi waħdanin) qabel il-kardjoverżjoni sabiex tiġi żgurata antikoagulazzjoni 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 dozi waħdanin) jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet ta' hawn fuq *Tnaqqis fid-doża u Indeboliment tal-kliwi*).

Jekk tkun mehtieġa kardjoverżjoni qabel ikunu jistgħu jingħataw 5 dozi 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-kliwi*). 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 ha 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 għaddejnin 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 ha jsirilhom PCI wara li tkun inkisbet emostasi (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Apixaban Accord fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti. Ma hemm ebda dejta disponibbli.

### Metodu ta' kif jingħata

Użu orali

Apixaban Accord għandu jinbela mal-ilma, bi jew mingħajr ikel.

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

Il-pilloli mfarrkin ta' Apixaban Accord 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 rilevanti (ara sezzjoni 5.2).

- Leżjoni jew kundizzjoni jekk ikunu kkunsidrati bħala fatturi ta' riskju sinifikanti ta' hruġ 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-sinla, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinla jew kirurgija oftalmoloġika, emorraġija intrakranjali reċenti, variči esofagali maghrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, anewriżmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intracerebrali.
- It-trattament fl-istess hin bi kwalunkwe medičina li traqqaq id-demm, eż., eparina mhux frazzjonata (UFH), eparini b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), medičini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, rivaroxaban, dabigatran eċċ.) hlief f'ċirkustanzi speċifiċi meta tingħaleb it-terapija bl-antikoagulanti (ara sezzjoni 4.2), jew meta UFH tingħata f' doži 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 jiehdu apixaban għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuża b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju miżjud ta' emorraġija. L-għoti ta' Apixaban għandu jitwaqqaf jekk issehħ 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 kirurgija ta' emerġenza (ara sezzjoni 5.1).

Aġent biex titregġa' lura l-attività ta' anti-fattur Xa ta' apixaban huwa disponibbli.

##### Interazzjoni ma' prodotti medičinali oħra li jaffettwaw l-emostasi

Minhabba zieda 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 konkormittanti 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 prodotti medičinali 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 potenzjali kontra r-riskji potenzjali qabel tingħata il-kombinazzjoni ta' din it-terapija ma' Apixaban Accord.

Fi studju kliniku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju, l-użu flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA) zied ir-riskju ta' fsada b'apixaban minn 1.8% fis-sena għal 3.4% fis-sena, u zieda 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 jsrillhom 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 hin ta' ASA zied 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 oghli wara sindromu koronarju akut, ikkaratterizzat minn komorbożitajiet kardijaċi multipli jew mhux kardijaċi, li rievew ASA jew kombinazzjoni ta' ASA flimkien ma' clopidogrel, kienet irrapurtata żieda sinifikanti fir-riskju ta' fsada maġġuri tal-ISTH (Soċjetà Internazzjonali fuq Trombożi u Emostasi) b'apixaban (5.13% fis-sena) meta mqabbla mal-placebo (2.04% fis-sena).

#### Użu ta' agenti trombolitiċi għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta

Hemm esperjenza limitata hafna fuq l-użu ta' agenti 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 Accord m'huwiekk irakkmandat f'dawn iċ-ċirkustanzi.

#### Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti orali b'azzjoni diretta (DOACs) inkluż apixaban mhumiex rakkmandati 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 miżjudi ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b'antagonist ta' vitamina K.

#### Kirurgija u proċeduri invażivi

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

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

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

Jekk is-sitwazzjoni klinika tippermetti u emostasi adegwata tkun stabbilita, Apixaban għandu jerga jinbeda mill-aktar fis possibbli 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'hemm b'żonn li l-kura b'Apixaban Accord tiġi interrotta (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.5).

#### Twaqqif temporanju

Twaqqif ta' antikoagulanti, inkluż Apixaban Accord, għal fsada attiva, kirurgija 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 possibbli.

#### 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-kirurgija ta' kateters epidurali tat-tip 'indwelling' jew l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-

emostasi. Kateters epidurali jew intratekali tat-tip ‘indwelling’ għandhom jitnehhew 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., tneħħim jew dgħjufija tas-saqajn, imsaren jew disfunzjoni tal-bużżieqa tal-awrina). Jekk jiġi nnotat kompromess newroloġiku, ikun hemm bżonn ta’ dijanjożi u ta’ trattament urgenti. 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 tiffalla 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.

#### 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’ għewx stabbiliti f’dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

#### Pazjenti b’kanċer attiv

Pazjenti b’kanċer attiv jistgħu jkunu f’riskju għoli kemm ta’ tromboemboliżmu venaż kif ukoll ta’ avvenimenti ta’ hrug 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

Dejta klinika limitata tindika li l-koncentrazzjonijiet ta’ apixaban fil-plażma jiżdiedu f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-kreatinina ta’ 15-29 mL/min) li jista’ jwassal għal zieda 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-kreatinina 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-kreatinina ta’ 15-29 mL/min), u pazjenti bi kreatinina fis-serum ta’  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma’ età ta’  $\geq 80$  sena jew piż tal-ġisem ta’  $\leq 60$  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-dijalisi, m’hemmx ebda esperjenza klinika, u għalhekk apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### Pazjenti anzjani

Iż-zieda 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 minhabba riskju ta’ fsada potenzjalment ogħla.

#### Piż tal-ġisem

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 hafif 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  $\geq$  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)

L-użu ta' Apixaban Accord mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku konkormittanti 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).

#### Interazzjoni ma' indutturi kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp

L-użu konkormittanti 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-atrju, kien osservat tnaqqis fl-effikaċja u zieda fir-riskju ta' fsada meta apixaban ingħata fl-istess hin 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 hin b'indutturi qawwjin kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin japplikaw (ara sezzjoni 4.5):

A. - għall-prevenzjoni ta' VTE f'operazzjoni mhux obligatorja 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;

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

#### Kirurgija ta' ksur tal-ġenbejn

Apixaban ma' ġiex studjat fi studji kliniċi f'pazjenti li jkunu qegħdin għaddejjin minn kirurgija 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-demem [eż., il-hin għal prothrombin (PT), INR, u l-hin għal thomboplastin parzjali attiv (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

Apixaban Accord fiha lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza totali ta' lactase jew l-assorbiment hażin ta' glucose-galactose ma' għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hi essenzjalment "mingħajr 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-ghoti fl-istess hin 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- $C_{max}$  medju ta' apixaban.

L-użu ta' apixaban mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkormittanti 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 hin 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 dgħajjed, wassal għal żieda ta' 1.4 drabi fl-AUC medju ta' apixaban u żieda ta' 1.3 drabi fis- $C_{max}$ . 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- $C_{max}$  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- $C_{max}$  medji ta' apixaban rispettivament.

### Indutturi ta' CYP3A4 u P-gp

L-ghoti fl-istess hin 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  $C_{max}$  medji ta' apixaban, rispettivament. L-użu konkormittanti 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 hin ma' prodotti mediċinali bħal dawn, madankollu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess hin b'indutturi qawwjin kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp, apixaban għandu jintuża b'kawtela għall-prevenzjoni ta' VTE f'operazzjoni mhux obligatorja 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 hin b'indutturi qawwjin 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

Minhabba riskju miżjud ta' fsada, għandha tinghata attenzjoni jekk il-pazjenti jiġu kkurati fl-istess hin b' xi antikoagulanti oħrajn hlief taħt ċirkostanzi speċifiċi ta' qlib ta' terapija antikoagulanti, meta UFH tinghata f'doži meħtieġa biex jinżamm miftuħ kateter venuż ċentrali jew arterjali jew meta UFH tinghata 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 hin ma' ASA 325 mg darba kuljum.

Apixaban meta mogħti fl-istess hin 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-hin 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-demem (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  $C_{max}$  medji ta' apixaban rispettivament. Żidiet korrespondenti fit-testijiet ta' għaqd ġew osservati għal apixaban. Ebda tibdil ma ġie osservat fl-effett ta' naproxen fuq aggregazzjoni indotta minn arachidonic acid u ebda prolungament klinikament rilevanti ta' hin ta' fsada ma ġie osservat wara għoti konkormittanti 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 jingħataw flimkien ma' SSRIs/SNRIs jew 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 flimkien ma' apixaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### Terapiji konkormittanti oħrajn

Ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika klinikament sinifikanti ma ġiet osservata meta apixaban ingħataw fl-istess hin ma' atenolol jew ma' famotidine. L-għoti fl-istess hin ta' apixaban 10 mg ma' atenolol 100 mg ma kellux effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' apixaban. Wara l-għoti taż-żewġ prodotti mediċinali flimkien, l-AUC u l- $C_{max}$  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- $C_{max}$  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 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) u effett inibitorju dgħajjef fuq l-attività ta' CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) 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  $20 \mu M$ . 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 taht, apixaban ma bidilx b'mod sinifikanti l-farmakokinetiċi ta' digoxin, naproxen, jew atenolol.

#### *Digoxin*

L-għoti fl-istess hin ta' apixaban (20 mg darba kuljum) u digoxin (0.25 mg darba kuljum), substrat ta' P-gp, ma affettwax l-AUC jew is- $C_{max}$  ta' digoxin. Għaldaqstant, apixaban ma jimpedixxix it-trasport tas-substrat medjat ta' P-gp.

#### *Naproxen*

L-għoti fl-istess hin ta' dozi singoli ta' apixaban (10 mg) u naproxen (500 mg), NSAID użat b'mod komuni, ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew  $C_{max}$  ta' naproxen.

#### *Atenolol*

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

#### Faħam attiv

Amministrazzjoni ta' faħam attiv inaqas l-esponiment ta' apixaban (ara sezzjoni 4.9).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

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

#### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk apixaban jew il-metaboliti tiegħu joħroġux 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 tittiehed deċizzjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew għandhiex titwaqqaf/issir astenenza minn trattament b'apixaban wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

#### Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Apixaban Accord m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' apixaban giet 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 emorragija, 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 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 placebo.

#### 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 ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/100$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma setgħetx tittiehed stima mid-dejta disponnibbli) għal VTEp, NVAF, u VTEt rispettivament.

### **Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'tabella**

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux obligatorja tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp)</b>	<b>Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF, b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (NVAF)</b>	<b>Trattament ta' DVT u PE, u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (VTEt)</b>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>			
Anemija	Komuni	Komuni	Komuni
Tromboċitopenja	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			
Sensittività eċċessiva, edima allergika u anafilassi	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni*
Anġjoedema	• Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Emorraġija fil-moħħ <sup>†</sup>	Mhux magħruf	Mhux komuni	Rari
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Emorraġija fl-ġhajnejn (inkluż emorraġija konguntivali)	Rari	Komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Emorraġija, ematoma	Komuni	Komuni	Komuni
Pressjoni baxxa (inkluż pressjoni proċedurali baxxa)	Mhux komuni	Komuni-	Mhux komuni
Emorraġija ġol-addome	Mhux magħruf	Mhux komuni	Mhux magħruf
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>			
Epistassi	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Emoptisi	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorraġija fit-tratt respiratorju	Mhux magħruf	Rari	Rari
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Dardir	Komuni	Komuni	Komuni
Emorraġija gastro-intestinali	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Emorraġija fil-murliti	Mhux magħruf	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorraġija fil-ħalq	Mhux magħruf	Mhux komuni	Komuni
Ematokeżija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorraġija mir-rektum, fsada fil-ħanek	Rari	Komuni	Komuni
Emorraġija retroperitonali	Mhux magħruf	Rari	Mhux magħruf
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux obligatorja tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (VTEp)</b>	<b>Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF, b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (NVAF)</b>	<b>Trattament ta' DVT u PE, u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (VTEt)</b>
Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, žieda fl-aspartate aminotransferase, žieda fl-alkaline phosphatase tad-dem, žieda fil-livell ta' bilirubin fid-dem	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Žieda fil-gamma-glutamyltransferase	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Žieda fl-alanine aminotransferase	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Raxx tal-ġilda	Mhux magħruf	Mhux komuni	Komuni
Alopeċja	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Eritema multiforme	Mhux magħruf	Rari hafna	Mhux magħruf
Vaskulite fil-ġilda	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			
Emorraġija fil-muskoli	Rari	Rari	Mhux komun
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>			
Ematurja	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			
Emorraġija mhux normali fil-vagina, emorraġija urogenitali	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
<i>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet fis-sit tal-amministrazzjoni</i>			
Fsada fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux magħruf	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>			
Demm pożittiv okkult	Mhux magħruf	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>			
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-katiter), tnixxija minn ferita, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni (inkluż ematoma fis-sit tal-inċiżjoni), emorraġija operattiva	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorraġija trawmatika	Mhux magħruf	Mhux komuni	Mhux komuni

\* 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).

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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar it-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 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, it-trasfuzjoni ta' plasma ffrizata friska jew l-għoti ta' aġent għat-treġġiġħ lura ta' inibituri ta' fattur Xa.

Fi studji kliniċi kkontrollati, apixaban mogħti mill-ħalq f' suġġetti b' saħħithom f' dozi 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 rilevanti.

F' suġġetti b' saħħithom, amministrazzjoni ta' faħam attiv 2 u 6 sigħat wara l-ingestjoni 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- $C_{max}$ . 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 attiv kien amministrat 2 u 6 sigħat wara apixaban. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta' faħam attiv jista' jkun utli fl-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' apixaban jew ingestjoni aċċidentali.

Għal sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġiġħ lura ta' antikoagulazzjoni minħabba theddida għall-ħajja jew fsada mhux ikkontrollata, huwa disponibbli aġent għat-treġġiġħ lura ta' inibituri ta' fattur Xa (ara sezzjoni 4.4). Tista' wkoll tiġi kkunsidrata amministrazzjoni ta' konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) fattur VIIa rikombinanti. It-treġġiġħ lura tal-effetti farmakodinamiċi ta' apixaban, kif indikat mill-bidliet fl-eżami tal-ġenerazzjoni tat-trombina, kien evidenti fi tmiem l-infuzjoni u laħaq il-valuri tal-linja bażi fi żmien 4 sigħat wara l-bidu tal-infuzjoni ta' 30 minuta ta' prodotti 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 nġhataw 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.

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

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

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Apixaban huwa inibitur tas-sit attiv selettiv hafna u dirett, riversibbli, orali qawwi ta' fattur Xa. Ma jeħtieġ 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' trombozi arterjali u venuza f' doži li ppreservaw l-emostaži.

#### 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-hin protrombin (PT), INR u hin tromboplastin parzjali attiv (activated partial thromboplastin time - aPTT). Tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta' varjabbiltà. Mhumieħ 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 anti-FXa kif inhu evidenti fl-attività tal-enzim tal-Fattur Xa f' kits anti-Fxa kummerċjali multipli, madankollu, ir-riżultati huma differenti bejn kit u ieħor. Dejta minn provi kliniċi hija disponibbli biss għall-eżami kromogeniku ta' Rotachrom<sup>®</sup> Heparin. Attività anti-FXa tesebixxi relazzjoni lineari diretta mill-qrib ma' koncentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban, li tilhaq valuri massimi fil-valur ta' koncentrazzjonijiet massimi tal-plasma ta' apixaban. Ir-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban u l-attività anti-FXa hija madwar lineari fuq medda wiesgħa tad-doża ta' apixaban.

It-Tabella 3 hawn taħt turi l-esponiment fi stat fiss u l-attività tal-anti-Fattur Xa mbassra għal kull indikazzjoni. 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 darbjet 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 darbjet 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 darbjet fil-livelli peak-to-trough.



**Tabella 3: Esponenti fi stat fiss ghal apixaban u attività anti-Fattur Xa mbassra**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. anti-Fattur Xa attività massima (IU/mL)</b>	<b>Apix. anti-Fattur Xa attività minima (IU/mL)</b>
Medjan [il-5 u l-95 percentil]				
<i>Prevenzjoni ta' VTE: kirurgija elettiva ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa</i>				
2.5 mg darbtejn kuljum	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
<i>Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku: NVAF</i>				
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]
<i>Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT rikkorenti u PE (VTEt)</i>				
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 kirurgija ta' emerġenza.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Prevenzjoni ta' VTE (VTEp): kirurgija 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-halq darbtejn kuljum (4236 pazjent) jew enoxaparin 40 mg darba kuljum (4228 pazjent). Inkluzi 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 ( $\leq 60$  kg), 1495 pazjent (743 fil-grupp ta' apixaban) b'BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, 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-kirurgija, filwaqt li enoxaparin inbeda 9 sa 15-il siegħa qabel il-kirurgija. 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-baži tal-istorja medika tal-pazjent fil-popolazzjoni studjata ta' ADVANCE-3 u ADVANCE-2 (8464 pazjent), 46% kellhom pressjoni gholja, 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'kirurgija ta' sostituzzjoni selettiva tal-ġenbejn kif ukoll f' dik tal-irkoppa (ara Tabella 4).

**Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja minn studji pivotali ta' fażi III**

Studju	ADVANCE-3 (ġenbejn)			ADVANCE-2 (irkoppa)		
	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	27/1,949	74/1,917		147/976	243/997	
Rata tal-avveniment	1.39%	3.86%	< 0.00	15.06%	24.37%	<0.000
Riskju relattiv 95% CI	0.36 (0.22, 0.54)		01	0.62 (0.51, 0.74)		1
VTE maġġuri						
Numru ta' avvenimenti/suġġetti	10/2,199	25/2,195		13/1,195	26/1,199	
Rata tal-avveniment	0.45%	1.14%	0.0107	1.09%	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' fsada mhux maġġuri klinikament relevanti (CRNM), u l-fsadiet kollha urew rati simili għall-pazjenti kkurati b'apixaban 2.5 mg meta mqabbel ma' enoxaparin 40 mg (ara Tabella 5). Il-kriterji kollha ta' fsada nkluz fsada fis-sit tal-kirurgija.

**Tabella 5: 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
<b>Perjodu ta' trattament<sup>1</sup></b>				
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%)
<b>Perjodu ta' trattament wara l-kirurgija<sup>2</sup></b>				
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-kirurgija

<sup>1</sup> Jinkludi avvenimenti li sehhew wara l-ewwel doża ta' enoxaparin (qabel il-kirurgija)

<sup>2</sup> Jinkludi avvenimenti li sehhew wara l-ewwel doża ta' apixaban (wara l-kirurgija)

L-inċidenzi generali 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-istudju ta' fażi II u fażi III fil-kirurgija ta' sostituzzjoni elettiva tal-ġenbejn u tal-irkoppa.

Fil-perjodu intenzjonat tat-trattament waqt l-istudju tal-kirurgija ta' sostituzzjoni tal-irkoppa, 4 każijiet ta' PE kienu dijanjostikati fil-pazjenti kkurati b'apixaban meta mqabbla ma' l-ebda każ fil-pazjenti kkurati b'noxaparin. 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 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 wiehed jew aktar fatturi ta' riskju addizzjonali, bħal:

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

#### Studju ARISTOTLE

Fl-istudju ARISTOTLE, total ta' 18,201 pazjent 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 għal sustanza attiva tal-istudju għal medja ta' 20 xahar. L-età medja kienet 69.1 sena, r-riżultat medju ta' CHADS<sub>2</sub> 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 6) meta mqabbel ma' warfarin.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE

	<b>Apixaban N=9,120 n (%/yr)</b>	<b>Warfarin N=9,081 n (%/yr)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>valur p</b>
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 strategija ta' ttestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel biex jikkontrolla l-iżball totali tat-tip 1 fil-prova. Superjorità statistikament sinifikanti kienet ukoll milhuqa fil-punti tat-tmiem ewlenin sekondarji kemm tal-fsada maġġuri u kif ukoll tal-mewt minn kull kawża (ara Tabella 7). 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 7: Puntii tat-tmiem sekondarji f'pazjenti b'fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N = 9,088 n (%/sena)</b>	<b>Warfarin N = 9,052 n (%/sena)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>valur p</b>
<b>Riżultati ta' fsada</b>				
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
<b>Puntii tat-tmiem oħra</b>				
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-Socjetà Internazzjonali tat-Trombozi u Emostasi (ISTH).

Ir-rata totali tat-twaqqif minhabba 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 CHADS<sub>2</sub>, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliwi, puplesija jew TIA li għaw 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 CHADS<sub>2</sub>, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliwi, puplesija jew TIA li għaw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal-popolazzjoni totali studjata fil-prova.

#### Studju AVERROES

Fl-istudju AVERROES, total ta' 5,598 pazjent kkunsidrati mhux xierqa għal VKA mill-investigaturi kienu magħzula b'ordni addoċċ għat-trattament b'apixaban 5 mg darbtejn kuljum (jew 2.5 mg darbtejn kuljum f'pazjenti magħzula [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 CHADS<sub>2</sub> 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 CHADS<sub>2</sub> =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 urgenti (11.7%).

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

Ir-rata totali tat-twaqqif minhabba 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 speċifika) u emboliżmu sistemiku (ara Tabella 8) meta mqabbel ma' ASA.

**Tabella 8: Rizultati ewlenin tal-effikaċja f'pazjenti b'fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2,807 n (%/sena)</b>	<b>ASA N = 2,791 n (%/sena)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>valur p</b>
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-inċidenza ta' fsada maġġuri bejn apixaban u ASA (ara Tabella 9).

**Tabella 9: Avvenimenti ta' fsada f'pazjenti b'fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2,798 n(%/sena)</b>	<b>ASA N = 2,780 n (%/sena)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>valur p</b>
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-Socjetà Internazzjonali tat-Trombozi u Emostasi (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 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 giet 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 placebo. 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' hin fil-medda terapewtika (TTR, time in therapeutic range) (INR 2-3) kien 56%, bi 32% tal-hin taħt TTR u 12% oghla minn TTR.

L-ghan ewlieni ta' AUGUSTUS kien li jevalwa s-sigurtà, b'punt aħhari primarju ta' fsada maġġuri tal-ISTH jew fsada CRNM. Fil-paragun bejn apixaban kontra VKA, il-punt aħhari 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;  $p < 0.0001$  fuq żewġ naħat għal non-inferjorità u  $p < 0.0001$  għal superjorità). Għal VKA, analizijiet addizzjonali permezz ta' sottogrupperi skont it-TTR urew li l-ogħla rata ta' fsada giet 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 placebo, il-punt aħhari 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-placebo 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-placebo 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-placebo rispettivament.

Effetti oħra tat-trattament ġew evalwati bħala għan sekondarju tal-istudju, b'punti aħharin komposti. Fil-paragun ta' apixaban kontra VKA, il-punt aħhari kompost ta' mewt jew dhul 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 aħhari 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 placebo, il-punt aħhari kompost ta' mewt jew dhul 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-placebo, rispettivament. Il-punt aħhari 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-placebo, rispettivament.

#### Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni

EMANATE, studju open-label, multiċentriku, irregiſtra 1500 pazjent 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 *randomised* 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 doži 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 irċiew doża qawwija tal-bidu (331 pazjent irċiew id-doża ta' 10 mg u 11-il pazjent irċiew 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 rrapportat 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-grupperi 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 (AMPLIFY: apixaban kontra enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban kontra placebo) kien maħsub biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta' apixaban għat-trattament ta' DVT

u/jew PE (AMPLIFY), u terapija estiza 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). Iz-żewġ studji kienu tat-tip fejn il-partecipanti 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 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-oġġla 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 10).

**Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2,609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfarin N=2,635 n (%)</b>	<b>Riskju relattiv (95% CI)</b>
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 11).

**Tabella 11: Rizultati tal-ħruġ ta' demm fl-istudju AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2,676 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ warfarin N=2,689 n (%)</b>	<b>Riskju relattiv (95% CI)</b>
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 generalment 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'enoaxaparin/warfarin.

#### L-ISTUDJU AMPLIFY-EXT

Fl-istudju AMPLIFY-EXT, total ta' 2,482 pazjent 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 doži ta' apixaban kienu statistikament superjuri għal plaċebo fil-punt aħhari primarju ta' VTE sintomatika, rikorrenti (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt mill-kawżi kollha (ara Tabella 12).

**Tabella 12: Rizultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY-EXT**

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Plaċebo</b>	<b>Riskju Relattiv (95% CI)</b>	
	<b>2.5 mg (N=840)</b>	<b>5.0 mg (N=813)</b>	<b>(N=829)</b>	<b>Apix 2.5 mg kontra plaċebo</b>	<b>Apix 5.0 mg kontra plaċebo</b>
	n (%)				
VTE rikorrenti jew mewt mill-kawżi kollha	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40) <sup>¥</sup>	0.19 (0.11, 0.33) <sup>¥</sup>
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)



	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
DVT mhux fatali <sup>†</sup>	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)
PE mhux fatali <sup>†</sup>	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 wiehed li jikkontribwixxi għall-punt aħhari kompost, l-ewwel avveniment biss għe rrapportat (eż. jekk individwu kellu kemm DVT u mbaġhad PE, id-DVT biss għet irrappurtata)

† Persuni individwali seta' jkollhom iktar minn avveniment wiehed u jkunu rrapprezentati 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-aħhar tas-sigurtà primarja kien hrug ta' demm maġġuri matul il-perjodu tat-trattament. Fl-istudju, l-inciċenza ta' hrug ta' demm maġġuri għaž-żewġ doži ta' apixaban ma kinitx statistikament differenti mill-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inciċenza ta' hrug ta' demm maġġuri + CRNM, minuri, u l-hrug ta' demm kollu bejn il-gruppi ta' trattament ta' apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum u tal-plaċebo (ara Tabella 13).

**Tabella 13: Riżultati tal-hrug 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)

Hrug ta' demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħh 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

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini idifferiet l-obbligi li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Apixaban f'wiehed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f'emboliżmu u trombozi tal-vini u tal-arterji (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' apixaban hija ta' madwar 50% għal doži sa 10 mg. Apixaban jiġi assorbit malajr b'koncentrazzjonijiet massimi ( $C_{max}$ ) li jidhru 3 sa 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola. It-tehid mal-ikel ma jaffettwax apixaban AUC jew  $C_{max}$  fid-doża ta' 10 mg. Apixaban jista' jittiehed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

Apixaban juri farmakokinetiċi lineari b'żidiet proporzjonali tad-doża fl-espożizzjoni għal doži orali ta mhux aktar minn 10 mg. F' doži ta'  $\geq 25$  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'  $\sim 20\%$  CV u  $\sim 30\%$  CV, rispettivament.

Wara l-ġhoti mill-halq ta' 10 mg ta' apixaban bhala 2 pilloli mfarrkin ta' 5 mg sospiżi f' 30 mL ilma, l-espożizzjoni kienet paragonabbli għal espożizzjoni wara l-ġhoti mill-halq ta' 2 pilloli shaħ ta' 5 mg. Wara l-ġhoti mill-halq ta' 10 mg ta' apixaban bhala 2 pilloli mfarrkin ta' 5 mg ma' 30 g polpa tat-tuffieħ, is- $C_{max}$  u l-AUC kienu 21% u 16% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbel mal-ġhoti ta' 2 pilloli shaħ ta' 5 mg. It-tnaqqis fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Wara l-ġhoti 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 provi 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 doži aktar baxxi ta' apixaban.

#### Distribuzzjoni

L-irbit tal-proteini tal-plasma fil-bnedmin huwa madwar 87%. Il-volum ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) huwa madwar 21 litru.

#### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Apixaban għandu aktar minn rotta ta' eliminazzjoni waħda. Mid-doża ta' apixaban mogħtija fil-bnedmin, madwar 25% giet irkuprata bhala metaboliti, bil-maġġoranza rkuprata fl-ippurgar. 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.

Apixaban għandu eliminazzjoni totali ta' madwar 3.3 L/h u *half-life* ta' madwar 12-il siegħa.

O-demethylation u hydroxylation fil-moiety ta' 3-oxopiperidinyil 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).

#### Anzjani

Pazjenti anzjani (aktar minn 65 sena) urew koncentrazzjonijiet oġhla ta' plasma minn pazjenti iżgħar fl-età, filwaqt li valuri tal-AUC medji kienu bejn wieħed u ieħor 32% oġhla u ma kien hemm l-ebda differenza fis- $C_{max}$ .

#### Indeboliment tal-kliewi

Ma kien hemm ebda impatt ta' funzjoni renali indebolita fuq il-koncentrazzjoni 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-kreatinina 15 – 29 mL/min), il-koncentrazzjoni 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-koncentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban u attività anti-FXa.

F'suġġetti b' mard tal-kliewi fl-ahhar stadju (ESRD), l-AUC ta' apixaban żdiedet b'36% meta ngħatat doża waħda ta' apixaban 5 mg eżatt wara l-emodijalizi, meta mqabbla ma' dik osservata f'suġġetti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-emodijalizi, 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-dijalizi. Għalhekk, huwa improbbabili li l-emodijalizi hija mezz effettiv ta' kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta' apixaban.

#### Indeboliment tal-fwied

Fi studju li jqabbel 8 suġġetti b'indeboliment tal-fwied hafif, *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 hafif għal moderat u suġġetti b'saħħithom.

#### Sess

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

#### Orìġini 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.

#### 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 wiehed u ieħor 30% espożizzjoni aktar baxxa u piż tal-ġisem < 50 kg kien assoċjat ma' bejn wiehed u ieħor 30% espożizzjoni oġhla.

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-koncentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban u l-bosta punti ta' tmiem PD (attività anti-FXa, INR, PT, aPTT) ġiet evalwata wara għoti ta' firxa wiesgħa ta' dożi (0.5 – 50 mg). Ir-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni 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.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, fertilità u l-iżvilupp embrijo-fetali u tossiċità 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-demem. Fl-istudji tat-tossiċità, instabet fit jew ebda zieda fit-tendenza tal-fsada. Madankollu, minhabba li dan jista' jkun dovut għal sensitività iktar baxxa tal-ispeċi mhux kliniċi meta mqabbla mal-umani, dan ir-riżultat għandu jiġi interpretat b'attenzjoni meta jiġi estrapolat għall-bniedem.

Fil-halib tal-far, instab proporzjon għoli ta' halib għal plazma materna ( $C_{max}$  ta' madwar 8, AUC ta' madwar 30), possibbilment minhabba trasport attiv għal ġol-halib.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Qalba tal-pillola:

Lactose  
Cellulose, microcrystalline  
Croscarmellose sodium  
Sodium laurilsulfate  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita tal-pillola:

Hypromellose  
Lactose monohydrate  
Titanium dioxide (E171)  
Triacetin  
Iron oxide yellow (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-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 u 200 pillola miksija b'rita.

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' folji ta' unitajiet tad-doża mtaqqbin ta' 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 u 168 x 1 pillola miksija b'rita.

Flixkun tal-HDPE b'għeluq tal-polypropylene rezistenti għat-tfal/għeluq bil-kamin li fih 60, 100, 168, 180, 200 u 1,000 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

L-ebda htigijiet speċjali.

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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanja

#### **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

#### **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta 'Lulju 2020

#### **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apixaban Accord 5 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA 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 103.95 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola miksija b'rita roża, ovali, b'tul ta' madwar 9.8 mm, wisa' ta' 5.2 mm, b'kurvatura '1 barra fuq iż-żewġ naħat mnaqqxa b'“IU2” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari (NVAF) u b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar bħal puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu graw qabel; età  $\geq 75$  sena; pressjoni għolja; dijabete mellitus; insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi  $\geq$  II).

It-trattament ta' trombozi 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).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari (NVAF)

Id-doża rakkomandata ta' apixaban hija 5 mg li tittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum.

Tnaqqis fid-doża

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

It-terapija għandha titkompli fit-tul.

Trattament ta' DVT, Trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (VTEt)

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' dożagg	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).

#### Doża maqbuża

Jekk jaqbeż doża, il-pazjent għandu jieħu Apixaban Accord minnufih u mbagħad għandu jkompli b'teħid ta' darbtejn kuljum bħal qabel.

#### Tibdil fit-trattament

Tibdil fit-trattament minn antikoagulanti parenterali għal Apixaban Accord (u vici-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 Apixaban Accord*

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

#### *Tibdil minn Apixaban Accord għal terapija b'VKA*

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

#### 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 milhuqa (ara *Tnaqqis fid-doża* fil-bidu ta' sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti 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 kreatinina fis-serum ta'  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mikromol/L) assoċjata ma' età ta'  $\geq 80$  sena jew piż tal-ġisem ta'  $\leq 60$  kg tnaqqis

fid-doża hija meħtieġa u deskritta aktar 'il fuq. 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 b'indeboliment sever tal-kliwi (bi tneħħija tal-krejinina 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-krejinina 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).

#### Indeboliment tal-fwied

Apixaban Accord 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 epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4. u 5.2).

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

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

#### Piż tal-ġisem

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 milhuqa (ara *Tnaqqis fid-doża fil-bidu ta' 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 għaddejnin minn kardjoverżjoni

Apixaban jista' jinbeda jew jitkompla f'pazjenti NVAF li jistgħu jkunu jeħtieġu kardjoverżjoni.

Għal pazjenti li ma jkunux ġew ikkurati qabel b'antikoagulanti, għandha tiġi kkunsidrata l-eskluzjoni ta' trombus atrijali tax-xellug permezz ta' approċċ iggwidat mill-immagni (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 jibdedu kura b'apixaban, għandha tingħata 5 mg darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 doži waħdanin) qabel il-kardjoverżjoni sabiex tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata (ara sezzjoni 5.1). Il-kors tad-doża għandu jtnaqqas għal 2.5 mg apixaban li tingħata darbtejn kuljum għal tal-inqas 2.5 jiem (5 doži waħdanin) jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet ta' hawn fuq *Tnaqqis fid-doża u Indeboliment tal-kliwi*).



Jekk tkun meħtieġa kardjoverżjoni qabel ikunu jistgħu jingħataw 5 doži 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-kliwi*). 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 issirihom kardjoverżjoni, għandha tinkiseb konferma qabel il-kardjoverżjoni li l-pazjent ikun ha 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 jkun għaddejnin 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 jintuza flimkien ma' sustanzi kontra l-plejtlits f'pazjenti b'ACS u/jew li jkun ha jsirihom PCI wara li tkun inkisbet emostasi (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Apixaban Accord fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena għadhom ma' ġewx stabbiliti. Ma hemm ebda dejta disponibbli.

*Metodu ta' kif jingħata*

Użu orali

Apixaban Accord għandu jinbela mal-ilma, bi jew mingħajr ikel.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ, il-pilloli ta' Apixaban Accord jistgħu jifarrku jew jiġu sospiżi fl-ilma, jew f'5% glucose fl-ilma (G5W), jew fil-meraq tat-tuffieħ jew jithalltu mal-polpa tat-tuffieħ u jingħataw mill-ħalq immedjatament (ara sezzjoni 5.2). Inkella, il-pilloli ta' Apixaban Accord jistgħu jifarrku 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' Apixaban Accord 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 rilevanti (ara sezzjoni 5.2).
- Leżjoni jew kundizzjoni jekk ikunu kkunsidrati bħala fatturi ta' riskju sinifikanti ta' hrug 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-sinla, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinla jew kirurgija oftalmoloġika, emorraġija intrakranjali reċenti, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenużi, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intracerebrali.
- 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 eċċ.) ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi meta tinqaleb it-terapija bl-antikoagulanti (ara sezzjoni 4.2), meta UFH tingħata f'doži meħtieġa biex iżżomm kateter venuż centrali 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 prekawzzjonijiet għall-użu**

### Riskju ta' emorraġija

Bhal b'antikoagulanti oħrajn, pazjenti li qegħdin jiehdu apixaban għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal sinjali ta' fsada. Huwa rakkomandat li jintuża b'kawtela f'kundizzjonijiet b'riskju miżjud ta' emorraġija. L-għoti ta' Apixaban għandu jitwaqqaf jekk issehħ 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'deċizzjonijiet klinici, e.ż., doża eċċessiva u kirurġija ta' emergenza (ara sezzjoni 5.1).

Aġent biex titreġġa' lura l-attività ta' anti-fattur Xa ta' apixaban huwa disponibbli.

### Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw l-emostasi

Minhabba 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 konkormittanti b'inibituri selettivi ta' assorbiment mill-għdid ta' serotonina (SSRIs) jew inibituri ta' assorbiment mill-għdid ta' serotonina norepinefrina (SNRIs), jew prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidali (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 potenzjali kontra r-riskji potenzjali qabel tingħata il-kombinazzjoni ta' din it-terapija ma' Apixaban Accord.

Fi studju kliniku f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju, l-użu flimkien ma' acetylsalicylic acid (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 ha 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 hin 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 b'riskju ogħli wara sindromu koronarju akut, ikkaratterizzat minn komorbożitajiet kardijaċi multipli jew mhux kardijaċi, li rċievew ASA jew kombinazzjoni ta' ASA flimkien ma' clopidogrel, kienet irrapurtata żieda sinifikanti fir-riskju ta' fsada maġġuri tal-ISTH (Soċjetà Internazzjonali fuq Trombożi u Emostasi) b'apixaban (5.13% fis-sena) meta mqabbla mal-placebo (2.04% fis-sena).

### Użu ta' aġenti trombolitiċi għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta

Hemm esperjenza limitata hafna 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 irakkomandat f'dawn iċ-ċirkustanzi.

### Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b'azzjoni diretta (DOACs) inkluż apixaban mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi 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 miżjudi ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b'antagonist ta' vitamina K.

### Kirurgija u proċeduri invażivi

Apixaban għandu jitwaqqaf mill-inqas 48 siegħa qabel kirurgija 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 kirurgija elettiva jew proċeduri invażivi b'riskju baxx ta' fsada. Dan jinkludi interventi fejn xi fsada li jssehhu 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 kirurgija jew proċeduri invażivi ma jkunux jistgħu jiġu posposti. Ir-riskju ta' fsada għandu jitqabbel mal-urgenza 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, kirurgija elettiva, jew proċeduri invażivi jista' jżid ir-riskju ta' trombozi 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.

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

Apixaban Accord mhuwiex rakkomandat bħala alternattiva għal eparina mhux frazzjonata f'pazjenti b'embolizmu 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' tromboembolizmu venuż kif ukoll ta' avvenimenti ta' hruġ 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

Dejta klinika limitata tindika li l-koncentrazzjonijiet ta' apixaban fil-plażma jizjeddu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (bi tneħħija tal-kreatinina 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-kreatinina ta' 15-29 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

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

F'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina 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 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 oghla.

#### Piż tal-ġisem

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 hafif 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  $\geq$  1.5 x ULN għew 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)

L-użu ta' apixaban mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattamenti sistemiku konkormittanti 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).

#### Interazzjoni ma' indutturi kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp

L-użu konkormittanti 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):

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

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

#### Parametri tal-laboratorju

Kif mistenni, testijiet ta' tgħaqid tad-demem [eż., il-hin għal prothrombin (PT), INR, u l-hin għal thomboplastin parzjali attiv (aPTT)] huma affetwati mil-mekkanizmu 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

Apixaban Accord fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza ta' lactase totali jew l-assorbiment hażin ta' glucose-galactose ma għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hi essenzjalment "mingħajr 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 hin 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- $C_{max}$  medju ta' apixaban.

L-użu ta' apixaban mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu trattament sistemiku konkormittanti 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 hin 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 dgħajjed, wassal għal żieda ta' 1.4 drabi fl-AUC medju ta' apixaban u żieda ta' 1.3 drabi fis- $C_{max}$ . 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- $C_{max}$  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- $C_{max}$  medji ta' apixaban rispettivament.

### Indutturi ta' CYP3A4 u P-gp

L-għoti fl-istess hin 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  $C_{max}$  medji ta' apixaban, rispettivament. L-użu konkormittanti ta' apixaban ma' indutturi b'saħħithom 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 hin ma' prodotti mediċinali bħal dawn, madankollu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku fl-istess hin 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 hin 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

Minhabba riskju miżjud ta' fsada, għandha tingħata attenzjoni jekk il-pazjenti jiġu kkurati fl-istess hin b' xi antikoagulanti oħrajn hlief taħt ċirkostanzi speċifiċi ta' qlib ta' terapija antikoagulanti, meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex jinżamm miftuħ kateter venuż ċentrali jew arterjali jew meta UFH tingħata waqt ablazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atriġali (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 hin 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-demem (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  $C_{max}$  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 konkumittanti 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 jingħataw flimkien ma' SSRIs/SNRIs jew NSAIDs (inkluż acetylsalicylic acid) għaliex dawn il-prodotti mediċinali tipikament iżidu ir-riskju ta' fsada. Żieda sinifikanti fir-riskju ta' fsada ġiet irrapportata bil-kombinazzjoni tripla ta' apixaban, ASA u clopidogrel fi studju kliniku f'pazjenti b'sindromu koronarju akut (ara sezzjoni 4.4).

Mhux rakkomandat użu b'mod konkumittanti ta' prodotti mediċinali assoċjati ma' fsada serja ma' Apixaban, bħal: sustanzi trombolitiċi, antagonisti għar-riċetturi GPIIb/IIIa, thienopyridines (e.ż., clopidogrel), dipyridamole, dextran u sulfinpyrazone.

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 jingħataw flimkien ma' SSRIs/SNRIs, NSAIDs, ASA u/jew inibituri ta' P2Y<sub>12</sub> 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).

#### Terapiji konkumittanti oħrajn

Ebda interazzjoni farmakokinetika jew farmakodinamika klinikament sinifikanti ma ġiet osservata meta apixaban ingħataw 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- $C_{max}$  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- $C_{max}$  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 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) u effett inibitorju dgħajjef fuq l-attività ta' CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) 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  $20 \mu M$ . 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-ġhoti fl-istess hin ta' apixaban (20 mg darba kuljum) u digoxin (0.25 mg darba kuljum), substrat ta' P-gp, ma affettwax l-AUC jew is- $C_{max}$  ta' digoxin. Għaldaqstant, apixaban ma jimpedixxix it-trasport tas-substrat medjat ta' P-gp.

### *Naproxen*

L-ġhoti fl-istess hin ta' dozi singoli ta' apixaban (10 mg) u naproxen (500 mg), NSAID użat b'mod komuni, ma kellu ebda effett fuq l-AUC jew  $C_{max}$  ta' naproxen.

### *Atenolol*

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

### Faħam attiv

Amministrazzjoni ta' faħam attiv inaqas l-esponiment ta' apixaban (ara sezzjoni 4.9).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### 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). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax apixaban waqt it-tqala.

### Treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk apixaban jew il-metaboliti tiegħu joħroġux 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-treddiġh jew għandhiex titwaqqaf/issir astenenza minn trattament b'apixaban wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-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 thaddem magni**

Apixaban Accord m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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 emorragija, kontużjoni, epistassi, u ematoma (ara Tabella 2 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-incidenta globali ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' hrug ta' demm b'apixaban kienet ta' 15.6% fl-istudju dwar apixaban kontra enoxaparin/warfarin u ta' 13.3% fl-istudju dwar apixaban kontra placebo (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 ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma setgħetx tittiehed stima mid-dejta disponnibli) għal NVAF u VTET rispettivament.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f' tabella**

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Prevenzjoni ta' puplesija u embolizmu sistemiku f' pazjenti adulti b'NVAF, b'fatur ta' riskju wiehed jew aktar (NVAF)</b>	<b>Trattament ta' DVT u PE, u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (VTET)</b>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Anemija	Komuni	Komuni
Tromboċitopenja	Mhux komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>		
Sensittività eċċessiva, edima allergika u anafilassi	Mhux komuni	-
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni*
Anġioedema	• Mhux magħruf	• Mhux magħruf
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
Emorraġija fil-moħħ†	Mhux komuni	Rari
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>		
Emorraġija fl-ġhajnejn (inkluż emorraġija konguntivali)	Komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi vaskulari</i>		
Emorraġija, ematoma	Komuni	Komuni
Pressjoni baxxa (inkluż pressjoni proċedurali baxxa)	Komuni	Mhux komuni
Emorraġija ġol-addome	Mhux komuni	Mhux magħruf
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
Epistassi	Komuni	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorraġija fit-tratt respiratorju	Rari	Rari
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
Dardir	Komuni	Komuni
Emorraġija gastro-intestinali	Komuni	Komuni
Emorraġija fil-murliti	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorraġija fil-ħalq	Mhux komuni	Komuni
Ematokeżija	Mhux komuni	Mhux komuni
Rectal haemorrhage, gingival bleeding	Komuni	Komuni
Emorraġija retroperitonali	Rari	Mhux magħruf
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fl-alkaline phosphatase tad-demem, zieda fil-livell tal-bilirubina fid-demem	Mhux komuni	Mhux komuni
Zieda fil-gamma-glutamyltransferase	Komuni	Komuni



<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF, b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (NVAF)</b>	<b>Trattament ta' DVT u PE, u prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (VTEt)</b>
Żieda fl-alanine aminotransferase	Mhux komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		
Raxx tal-ġilda	Mhux komuni	Komuni
Alopeċja	Mhux komuni	Mhux komuni
Eritema multiforme	Rari hafna	Mhux magħruf
Vaskulite fil-ġilda	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		
Emorraġija fil-muskoli	Rari	Mhux komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
Ematurja	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>		
Emorraġija mhux normali fil-vaġina, emorraġija urogenitali	Mhux komuni	Komuni
<i>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet fis-sit tal-amministrazzjoni</i>		
Fsada fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>		
Demm pożittiv okkult	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>		
Kontużjoni	Komuni	Komuni
Emorraġija ta' wara l-proċedura (inkluż ematoma ta' wara l-proċedura, emorraġija tal-ferita, ematoma fis-sit tat-tiqib 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
Emorraġija trawmatika, emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni	Mhux komuni	Mhux komuni

\* 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).

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 rappurtati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **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 kirurgika, jew it-trasfużjoni ta' plasma ffriżata friska jew l-ghoti ta' aġent għat-treġġiġh lura ta' inibituri ta' fattur Xa.

Fi studji kliniċi kkontrollati, apixaban mogħti mill-ħalq f'suġġetti b'saħħithom f'doži 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'suġġetti b'saħħithom, amministrazzjoni ta' faħam attiv 2 u 6 sigħat wara l-ingestjoni 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- $C_{max}$ . 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 attiv kien amministrat 2 u 6 sigħat wara apixaban. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta' faħam attiv jista' jkun utli fl-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' apixaban jew ingestjoni aċċidentali.

Għal sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura ta' antikoagulazzjoni minħabba theddida għall-ħajja jew fsada mhux ikkontrollata, huwa disponibbli aġent għat-treġġiġh lura ta' inibituri ta' fattur Xa (ara sezzjoni 4.4). Tista' tiġi kkunsidrata amministrazzjoni ta' konċentrati kumplessi tal-prothrombin (PCCs) fattur VIIa rikombinanti. It-treġġiġh 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 mediċinali PCC b'4 fatturi biex titreġġa' lura l-fsada f'individwi li nġhataw 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.

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

L-emodijalizi naqqset l-AUC ta' apixaban b'14% f'suġġetti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, meta nġhatat mill-ħalq doża waħda ta' apixaban 5 mg. Għalhekk, huwa improbbabli li l-emodijalizi hija mezz effettiv ta' kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta' apixaban.

## 5. TAGHRIF 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 hafna u dirett, reversibbli, orali qawwi ta' fattur Xa. Ma jeħtieġ 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' trombozi arterjali u venuża f'doži 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-hin protrombin (PT), INR u hin tromboplastin parzjali attiv (activated partial thromboplastin time - aPTT). Tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u suġġetti 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 anti-FXa kif inhu evidenti fl-attività tal-enzim tal-Fattur Xa f'kits anti-Fxa kummerċjali multipli, madankollu, ir-riżultati huma differenti bejn kit u iehor. Dejta minn provi kliniċi hija disponibbli biss għall-eżami kromoġeniku ta' Rotachrom® Heparin. Attività anti-FXa tesebixxi relazzjoni lineari diretta mill-qrib ma' konċentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban, li tilhaq valuri massimi fil-valur ta' konċentrazzjonijiet massimi tal-plasma ta' apixaban. Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban u l-attività anti-FXa hija madwar lineari fuq medda wiesgħa tad-doża ta' apixaban.

It-Tabella 3 hawn taht turi l-esponiment fi stat fiss u l-attività tal-anti-Fattur Xa mbassra. 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 darbjet 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 darbjet fil-livelli peak-to-trough.

**Tabella 3: Esponiment fi stat fiss għal apixaban u attività anti-Fattur Xa mbassra**

	<b>Apix. C<sup>max</sup> (ng/mL)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apix. anti-Fattur Xa attività massima (IU/mL)</b>	<b>Apix. anti-Fattur Xa attività minima (IU/mL)</b>
Medjan [il-5 u l-95 Perċentil]				
<i>Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku: NVAF</i>				
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]
<i>Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u prevenzjoni ta' DVT rikorrenti u PE (VTEt)</i>				
2.5 mg darbtejn kuljum	2.5 mg BID	2.5 mg BID	2.5 mg BID	2.5 mg BID
5 mg darbtejn kuljum	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID
10 mg darbtejn kuljum	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID

\* 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.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari (NVAF)*

Total ta' 23799 pazjent kienu magħżula b'ordni addoċ fi program kliniku (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) inkluż 11927 magħżula b'ordni addoċ 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 attackk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu għaw qabel
- età  $\geq 75$  sena
- pressjoni għolja
- dijabete mellitus
- insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA Klassi  $\geq$  II)

#### Studju ARISTOTLE

Fl-istudju ARISTOTLE, total ta' 18201 pazjent 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 għal sustanza attiva tal-istudju għal medja ta' 20 xahar. L-età medja kienet 69.1 sena, r-riżultat medju ta' CHADS<sub>2</sub> 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 3) meta mqabbel ma' warfarin.

**Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9,120 n (%/yr)</b>	<b>Warfarin N=9,081 n (%/yr)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>Valur p</b>
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 strategija ta' ttestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel biex jikkontrolla l-iżball totali tat-tip 1 fil-prova. Superjorità statistikament sinifikanti kienet ukoll milhuqa fil-punti tat-tmiem ewlenin sekondarji kemm tal-fsada maġġuri u kif ukoll tal-mewt minn kull kawża (ara Tabella 5). 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 5: Punti tat-tmiem sekondarji f'pazjenti b'fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N = 9,088 n (%/sena)</b>	<b>Warfarin N = 9,052 n (%/sena)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>Valur p</b>
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 <sup>†</sup>	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-Socjetà Internazzjonali tat-Trombozi u Emostasi (ISTH).

† Klinikament Rilevanti Mhux Maġġuri

Ir-rata totali tat-twaqqif minhabba 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 CHADS<sub>2</sub>, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliwi, puplesija jew TIA li ġraw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal-effikaċja primarja tal-popolazzjoni totali studjata fil-prova.

L-inciżenza 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 CHADS<sub>2</sub>, età, piż tal-ġisem, sess, stat tal-funzjoni tal-kliwi, puplesija jew TIA li ġraw qabel u dijabete kienu konsistenti mar-riżultati tal-popolazzjoni totali studjata fil-prova.

#### Studju AVERROES

Fl-istudju AVERROES, total ta' 5598 pazjent kkunsidrati 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 CHADS<sub>2</sub> 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 CHADS<sub>2</sub> =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 urgenti (11.7%).

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

Ir-rata totali tat-twaqqif minhabba 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 6) meta mqabbel ma' ASA.

**Tabella 6: Rizultati ewlenin tal-effikaċġa f' pazjenti b' fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2,807 n (%/sena)</b>	<b>ASA N = 2,791 n (%/sena)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>Valur p</b>
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 strategija ta' ttestjar b' sekwenza ddisinjata biex tikkontrolla l-iżball totali tat-tip I fil-prova

† Punt tat-tmiem sekondarju.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' fsada maġġuri bejn apixaban u ASA (ara Tabella 7).

**Tabella 7: Avvenimenti ta' fsada f' pazjenti b' fibrillazzjoni fl-atriju fl-istudju AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2,798 n(%/sena)</b>	<b>ASA N = 2,780 n (%/sena)</b>	<b>Proporzjon ta' riskju (95% CI)</b>	<b>Valur p</b>
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-Socjetà Internazzjonali tat-Trombozi u Emostasi (ISTH).

† Klinikament Rilevanti Mhux Maġġuri

*Pazjenti li jkunu għaddejjin minn kardjoverżjoni*

EMANATE, studju open-label, multiċentriku, irregistra 1500 pazjent 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 randomised* fi proporzjon ta' 1:1 għal apixaban jew għall-eparina u/jew VKA għall-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari. Il-kardjoverżjoni elettrika u/jew farmakoloġika seħhet wara tal-inqas 5 doži 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 irċiew doża qawwija tal-bidu (331 pazjent irċiew id-doża ta' 10 mg u 11-il pazjent irċiew 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 seħhet f' 2 pazjenti (0.27%) fil-grupp ta' apixaban u f' pazjent 1 (0.13%) fil-grupp tal-eparina u/jew VKA. Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment ta' emboliżmu sistemiku.

Sehhew 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 (AMPLIFY: apixaban kontra enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban kontra placebo) 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-parteciċpanti 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 aħharin tas-sigurtà u l-effikaċja ġew aġġudikati minn kumitat indipendenti blinded.

L-ISTUDJU AMPLIFY

Fl-istudju AMPLIFY, total ta' 5,395 pazjent 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 aħhari primarju kombinat ta' VTE sintomatika rikorrenti aġġudikata (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt relatata ma' VTE (ara Tabella 8).

**Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2,609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfari n N=2,635 n (%)</b>	<b>Riskju relattiv (95% CI)</b>
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 hrug 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-gisem (BMI), il-funzjoni tal-kliewi, il-grad ta' indiċi PE, il-post tal-embolu DVT, u l-użu fil-passat ta' heparin parenterali, kienet generalment konsistenti.

Il-punt aħhari tas-sigurtà primarja kien hrug ta' demm maġġuri. Fl-istudju, apixaban kien statistikament superjuri għal enoxaparin/warfarin fil-punt aħhari tas-sigurtà primarja [Riskju Relattiv 0.31, 95% intervall ta' kunfidenza (0.17, 0.55), Valur  $p < 0.0001$ ] (ara Tabella 9).

**Tabella 9: Riżultati tal-hrug ta' demm fl-istudju AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2,676 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ warfarin N=2,689 n (%)</b>	<b>Riskju relattiv (95% CI)</b>
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-hrug ta' demm maġġuri aġġudikat u l-hrug ta' demm CRNM fi kwalunkwe sit anatomiku kienu generalment iktar baxxi fil-grupp ta' apixaban meta mqabbla mal-grupp ta' enoxaparin/warfarin. Hrug ta' demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħħ f'6 (0.2%) pazjenti kkurati b'apixaban u fi 17-il (0.6%) pazjent kkurati b'noxaparin/warfarin.

#### L-ISTUDJU AMPLIFY-EXT

Fl-istudju AMPLIFY-EXT, total ta' 2,482 pazjent 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 dozi ta' apixaban kienu statistikament superjuri għal plaċebo fil-punt aħhari primarju ta' VTE sintomatika, rikorrenti (DVT mhux fatali jew PE mhux fatali) jew mewt mill-kawżi kollha (ara Tabella 10).

**Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju AMPLIFY-EXT**

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Riskju Relattiv (95% CI)</b>	
	<b>2.5 mg (N=840)</b>	<b>5.0 mg (N=813)</b>	<b>(N=829)</b>	<b>Apix 2.5 mg kontra plaċebo</b>	<b>Apix 5.0 mg kontra plaċebo</b>
	n (%)				
VTE rikorrenti jew mewt mill-kawżi kollha	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40) <sup>§</sup>	0.19 (0.11, 0.33) <sup>§</sup>
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)		



	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riskju Relattiv (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 mg kontra placebo	Apix 5.0 mg kontra placebo
	n (%)				
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 <sup>†</sup>	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)
PE mhux fatali <sup>†</sup>	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 wiehed li jikkontribwixxi għall-punt aħhari kompost, l-ewwel avveniment biss ġie rrapportat (eż. jekk individwu kellu kemm DVT u mbagħad PE, id-DVT biss ġiet irrappurtata)

† Persuni individwali seta' jkollhom iktar minn avveniment wiehed u jkunu rrapprezentati 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 aħhari tas-sigurtà primarja kien hruġ ta' demm maġġuri matul il-perjodu tat-trattament. Fl-istudju, l-inċidenza ta' hruġ ta' demm maġġuri għaż-żewġ dożi ta' apixaban ma kinitx statistikament differenti mill-placebo. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' hruġ ta' demm maġġuri + CRNM, minuri, u l-hruġ ta' demm kollu bejn il-gruppi ta' trattament ta' apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum u tal-placebo (ara Tabella 11).

**Tabella 11: Riżultati tal-hruġ ta' demm fl-istudju AMPLIFY-EXT**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riskju relattiv (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2.5 mg kontra placebo	Apix 5.0 mg kontra placebo
	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)

Hruġ ta' demm gastrointestinali maġġuri aġġudikat ISTH seħh 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 placebo.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini iddifferiet l-obbligi li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' Apixaban f' wieħed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f' emboliżmu u trombozi tal-vini u tal-arterji (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' apixaban hija ta' madwar 50% għal dozi sa 10 mg. Apixaban jiġi assorbit malajr b'koncentrazzjonijiet massimi ( $C_{max}$ ) li jidhru 3 sa 4 sigħat wara li tittiehed il-pillola. It-tehid mal-ikel ma jaffettwax apixaban AUC jew  $C_{max}$  fid-doża ta' 10 mg. Apixaban jista' jittiehed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

Apixaban juri farmakokinetiċi lineari b'żidiet proporzjonali tad-doża fl-espożizzjoni għal dozi orali ta mhux aktar minn 10 mg. F' dozi ta'  $\geq 25$  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-sugġetti u bejn is-sugġetti ta'  $\sim 20\%$  CV u  $\sim 30\%$  CV, rispettivament.

Wara l-ġhoti mill-halq ta' 10 mg ta' apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta' 5 mg sospiżi f' 30 mL ilma, l-espożizzjoni kienet paragonabbli għal espożizzjoni wara l-ġhoti mill-halq ta' 2 pilloli sħaħ ta' 5 mg. Wara l-ġhoti mill-halq ta' 10 mg ta' apixaban bħala 2 pilloli mfarrkin ta' 5 mg ma' 30 g polpa tat-tuffieħ, is- $C_{max}$  u l-AUC kienu 21% u 16% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbel mal-ġhoti ta' 2 pilloli sħaħ ta' 5 mg. It-tnaqqis fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Wara l-ġhoti ta' pillola mfarrka ta' 5 mg ta' apixaban sospiża f' 60 mL 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 jingħataw doża ta' pillola waħda ta' 5 mg ta' apixaban.

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

### Distribuzzjoni

L-irbit tal-proteini tal-plasma fil-bnedmin huwa madwar 87%. Il-volum ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) huwa madwar 21 litru.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Apixaban għandu aktar minn rotta ta' eliminazzjoni waħda. Mid-doża ta' apixaban mogħtija fil-bnedmin, madwar 25% ġiet irkuprata bħala metaboliti, bil-maġġoranza rkuprata fl-ippurgar. 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.

Apixaban għandu eliminazzjoni totali ta' madwar 3.3 L/h u *half-life* ta' madwar 12-il siegħa.

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).

### Anzjani

Pazjenti anzjani (aktar minn 65 sena) urew konċentrazzjonijiet oġhla ta' plasma minn pazjenti iżgħar fl-età, filwaqt li valuri tal-AUC medji kienu bejn wiehded u ieħor 32% oġhla u ma kien hemm l-ebda differenza fis- $C_{max}$ .

#### Indeboliment tal-kliewi

Ma kien hemm ebda impatt ta' funzjoni renali indebolita fuq il-konċentrazzjoni massima ta' apixaban. Kien hemm zieda 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-kreatinina 15 – 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 anti-FXa.

F'suġġetti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), l-AUC ta' apixaban żdiedet b'36% meta nġhatat doża waħda ta' apixaban 5 mg eżatt wara l-emodjalizi, meta mqabbla ma' dik osservata f'suġġetti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-emodjalizi, 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 tikkorrispondu għal tneħħija ta' apixaban ta' 18 mL/min bid-djalizi. Għalhekk, huwa improbbabbli li l-emodjalizi hija mezz effettiv ta' kif tiġi mmaniġġjata doża eċċessiva ta' apixaban .

#### Indeboliment tal-fwied

Fi studju li jkabbell 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.

#### Sess

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

#### Orìġini 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.

#### 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 wiehded u ieħor 30% espożizzjoni aktar baxxa u piż tal-ġisem < 50 kg kien assoċjat ma' bejn wiehded u ieħor 30% espożizzjoni oġhla.

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Ir-relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) bejn il-konċentrazzjoni tal-plasma ta' apixaban u l-bosta punti ta' tmiem PD (attività anti-FXa, INR, PT, aPTT) ġiet evalwata wara għoti ta' firxa wiesgħa ta' dozi (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.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

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

L-akbar effetti osservati fl-istudji ta' tossicità ripetuta kienu dawk relatati mal-azzjoni farmakodinamika ta' apixaban fuq il-parametri ta' koagulazzjoni tad-dem. Fl-istudji tat-tossicità, instabet f'it jew ebda zieda fit-tendenza tal-fsada. Madankollu, minhabba li dan jista' jkun dovut għal sensitività 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 plazma materna ( $C_{max}$  ta' madwar 8, AUC ta' madwar 30), possibbilment minhabba trasport attiv għal ġol-ħalib.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Qalba tal-pillola:

Lactose  
Cellulose, microcrystalline  
Croscarmellose sodium  
Sodium laurilsulfate  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita tal-pillola:

Hypromellose  
Lactose monohydrate  
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 ta' xi kundizzjoni ta' ħżin speċjali.

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

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 u 200 pillola miksija b'rita.

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' folji ta' unitajiet tad-doża mtaqqbin ta' 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 u 168 x 1 pillola miksija b'rita.

Flixxun tal-HDPE b' għeluq tal-polypropylene rezistenti għat-tfal/għeluq bil-kamin li fih 60, 100, 168, 180, 200 u 1,000 pillola miksija b'rita.

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

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

L-ebda htigijiet speċjali.

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

#### **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

#### **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

#### **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Lulju 2020

#### **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu riċetta għal apixaban jingħataw dan il-materjal edukattiv li ġej:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għat-tabib li ħa jikteb ir-riċetta
- Kartuna ta' Twissija Għal Pazjent

Elementi Ewlenin tal-Gwida għat-tabib li ħa jikteb ir-riċetta:

- Dettalji tal-popolazzjonijiet li potenzjalment għandhom riskju akbar ta' fsada
- Dozi rrakkomandati u gwida fuq il-pożologija 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' Apixaban Accord
- Gwida fuq il-kirurgija u proċeduri invażivi, u twaqqif temporanju
- Immaniġġjar ta' sitwazzjonijiet ta' dozi eċċessivi u emorragija
- L-użu ta' testijiet ta' koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom
- Li l-pazjenti kollha 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 tingarr magħhom f'kull ħin
  - Il-ħtieġa li jinfurmaw lill-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa, li qed jiehdu Apixaban Accord jekk ikollhom bżonn ta' kirurgija 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 tingarr magħhom f'kull ħin
- Il-ħtieġa li jinfurmaw lill-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa, li qed jiehdu Apixaban Accord jekk ikollhom bżonn ta' kirurgija jew proċedura invażiva.



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' PAKKETT UNITARJU 2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 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**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita  
14-il pillola miksija b'rita  
20 pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
112-il pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
200 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Apixaban Accord 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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHAL PAKKETT UNITARJU- 2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 2.5 mg pilloli  
apixaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHAL PAKKETT UNITARJU 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 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**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita  
14-il pillola miksija b'rita  
20 pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
112-il pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
200 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET 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-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Apixaban Accord 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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Folja GHAL PAKKETTI UNITARJI 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 5 mg pilloli  
apixaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' PAKKETT UNITARJU LI FIH FOLJI TA' DOŻA UNITARJA WAHDA  
2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 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**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
10 x 1 pillola miksija b'rita  
20 x 1 pillola miksija b'rita  
28 x 1 pillola miksija b'rita  
56 x 1 pillola miksija b'rita  
60 x 1 pillola miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita  
168 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Apixaban Accord 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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI TA' DOŻA UNITARJA WAHDA 2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 2.5 mg pilloli  
apixaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' PAKKETT UNITARJU LI FIH FOLJI TA' DOŻA UNITARJA WAHDA 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 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**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

10 x 1 pillola miksija b'rita  
20 x 1 pillola miksija b'rita  
28 x 1 pillola miksija b'rita  
56 x 1 pillola miksija b'rita  
60 x 1 pillola miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita  
168 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Apixaban Accord 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



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJI TA' DOŻA UNITARJA WAHDA 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 5 mg pilloli  
apixaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' PAKKETT TA' FLIXKUN 2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 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**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita  
200 pillola miksija b'rita  
1,000 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Apixaban Accord 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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**TIKKETTA GHAL PAKKETT TA' FLIXKUN 2.5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 2.5 mg pilloli  
apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' apixaban.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita  
200 pillola miksija b'rita  
1,000 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' PAKKETT TA' FLIXKUN 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 5 mg pilloli miksija b'rita  
apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' apixaban.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita  
200 pillola miksija b'rita  
1000 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2d li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**TIKKETTA TA' PAKKETT TA' FLIXKUN 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apixaban Accord 5 mg pilloli  
apixaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' apixaban.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fihom lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita  
200 pillola miksija b'rita  
1,000 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barçellona, 08039  
Spanja

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**Apixaban Accord (apixaban)**

**Kartuna ta' twissija ghal-Pazjent**

**Żomm din il-kartuna miegħek il-hin kollu**

**Uri din il-kartuna lill-ispizjar, dentist jew kwalunkwe professjonisti dwar il-kura tas-sahha li qed jittratawk.**

**Qed niehu trattament kontra il-koagulazzjoni tad-demmm ma' Apixaban Accord (apixaban) għall-prevenzjoni ta' l-emboli tad-demmm**

**Jekk jogħgbok 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**

- Hu Apixaban Accord regolarment skond l-istruzzjoni. Jekk tinsa tiehu doża, hudha kif tiftakar u kompli ssegwi l-iskeda tad-dożagġ tiegħek.
- Tieqafx tiehu Apixaban Accord mingħajr ma' tkellem lit-tabib tiegħek, peress li inti friskju li ssofri minn puplesija jew kumplikazzjonijiet oħra.
- Apixaban Accord jgħin biex iraqqaq id-demmm tiegħek. Madankollu, dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada.
- Sinjali u sintomi ta' fsada jinkludu fsada jew tbengil taht il-gilda, ippurgar qatran ikkulurit, demm fl-awrina, fsada mill-imnieher, sturdament, gheja, sfurija jew dgħjufija, ugiħ ta' ras f'daqqa, sogħla bid-demmm jew tirremetti d-demmm.
- Jekk il-fsada ma' tieqafx waħedha, **fittex attenzjoni medika immedjatament.**
- Jekk tkun teħtieġ xi kirurgija jew kwalunkwe procedura invaziva, informa lit-tabib tiegħek li qed tiehu Apixaban Accord.

**Informazzjoni għall-professjonisti fil-kura tas-sahha**

- Apixaban Accord (apixaban) huwa antikoagulant orali li jagħmel inibizzjoni selettiva diretta ta' fattur Xa.
- Apixaban Accord jista' jżid ir-riskju ta' fsada. Fil-każ ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri, dan għandu jitwaqqaf immedjatament.
- It-trattament b' Apixaban Accord ma jeħtieġ monitoraġġ ta' rutina tal-esponiment. Analizi kkalibrata u kwantitattiva tal-attività kontra l-Fattur Xa jista' jkun utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali (eż. doża eċċessiva u kirurgija ta' emergenza (il-hin ta' prothrombin (PT), proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) u testijiet tal-koagulazzjoni tal-hin parzjali ta' tromboplastin attiv (Aptt) mhumiex rakkomandati. Ara l-SmPC
- Aġent biex titreġġa' lura l-attività ta' anti-fattur Xa ta' apixaban huwa disponibbli.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Apixaban Accord 2.5 mg pilloli miksijin b'rita apixaban**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet 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-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Apixaban Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apixaban Accord
3. Kif għandek tiehu Apixaban Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Apixaban Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Apixaban Accord u għalxiex jintuża**

Apixaban Accord fih is-sustanza attiva apixaban u jappartjeni għal grupp ta' medicini msejħin antikoagulanti. Din il-medicina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demmi billi timblokka Fattur Xa, li huwa komponent importanti tal-emboli tad-demmi.

Apixaban Accord jintuża fl-adulti:

- biex jipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demmi (trombozi 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-demmi fil-vini ta' saqajk. Dan jista' jikkawża nefħa fis-saqajn bi jew mingħajr uġiġħ'. Jekk embolu tad-demmi timxi minn saqajk għall-pulmun tiegħek, tista' timblokka l-fluss tad-demmi u dan jikkawża qtugħ ta' nifs, bi jew mingħajr uġiġħ 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-demmi fil-qalb f'pazjeti b'ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni fl-atriju) u li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju addizzjonali wiehed. Emboli tad-demmi jistgħu jinqatgħu u jimxu lejn il-moħħ u jwassal għal puplesija jew lejn organi oħra u jipprevjeni ċ-ċirkolazzjoni tad-demmi 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-demmi fil-vini ta' riġlejk (trombozi tal-vini profondi) u fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jiġi evitat li jerggħu jseħħu emboli tad-demmi fil-vini jew arterji ta' riġlejk u/jew tal-pulmun.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apixaban Accord**

**Tihux Apixaban Accord jekk:**

- **inti allergiku/a** għal apixaban jew xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- **qed jōhrogħlok hafna 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'mohħok**)
- għandek **marda tal-fwied** li twassal għal riskju miżjud ta' fsada (koagulopatija epatika)
- tiegħu **medicini 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 iżzommha 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-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiegħu din il-medicina 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 hafna**, mhux ikkontrollata minn trattamentmediku
  - għandek iktar minn 75 sena
  - tizen 60 kg jew inqas
- **marda tal-kliewi severa jew jekk inti fuq dijaliżi**
- **problema tal-fwied jew storja ta' problemi bil-fwied**  
Din il-medicina sejra tintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'sinjali ta' funzjoni tal-fwied mibdula.
- **kellek tubu (katiter) jew 'injezzjoni fis-sinla tad-dahar tiegħek'** (għal anesteżija jew tnaqqis tal-uġiġħ), it-tabib tiegħek sejjer jgħidlek biex tiegħu din il-medicina 5 sigħat jew aktar wara t-tnehhija tal-katiter.
- jekk għandek **valvola prostetika tal-qalb**
- jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li l-pressjoni tad-demm tiegħek hi instabbli
- jekk ikun ipplanat trattament jew proċedura kirurgika biex tneħhi l-embolu tad-demm mill-pulmun tiegħek

Oqgħod attent b'mod speċjali b'Apixaban Accord

- Jekk taf li għandek marda msejha sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju ta' emboli tad-demm). F'dan il-każ, 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-medicina temporanjament għal ftit żmien. Jekk inti mintix ċert/a jekk il-proċedura li ha tagħmel tista' twassal għal fsada, staqsi lit-tabib tiegħek.

## Tfal u adoloxxenti

Din il-medicina mhijiex rakkommandata għall-użu fuq tfal u adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

## Medicini oħra u Apixaban Accord

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

Xi medicini jistgħu jżidu l-effetti ta' Apixaban Accord u xi oħrajn jistgħu jnaqqsu l-effetti tiegħu. It-tabib tiegħek sejjer jiddeċiedi, jekk inti għandek xi tiġi kkurat/a b'Apixaban Accord meta tiegħu dawn il-medicini u kemm għandek tiġi mmonitorjat/a mill-qrib.

Il-medicini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta' Apixaban Accord u jżidu ċ-ċans ta' fsada mhux mixtieqa:

- xi **medicini għal infezzjonijiet fungali** (eż. ketoconazole)
- xi **medicini antivirali għal HIV / AIDS** (eż. ritonavir)

- **medicini ohrajn li jintużaw biex inaqqsu l-ghaqid tad-demm** (eż. enoxaparin)
- **medicini anti-infjammatorji jew medicini għal kontra l-uġiġh** (eż. acetylsalicylic acid jew naproxen). Speċjalment, jekk għandek aktar minn 75 sena u qed tiehu l-aspirina, jista' jkollok aktar ċans ta' fsada.
- **medicini għal pressjoni tad-demm għolja jew għal problemi tal-qalb** (eż. diltiazem)
- **medicini antidepressivi msejha inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotoninina jew inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotoninina norepinefrina**

Il-medicini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-abbiltà ta' Apixaban Accord biex jgħin jimpedixxi l-iffurmar ta' ċapep tad-demm:

- **medicini li jimpedixxu l-epilepsija jew kollassi** (eż. phenytoin)
- **St John's Wort** (suppliment erbali użat għad-depressjoni)
- **medicini biex jikkuraw it-tuberkolożi jew infezzjonijiet ohrajn** (eż. rifampicin)

### **Tqala, treddiġh 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-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

L-effetti ta' Apixaban Accord fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhux imwielda għadhom mhux magħrufa. Ma għandekx tiehu din il-medicina jekk inti tqila. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tohrog tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Mhuwiex magħruf jekk Apixaban Accord jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tiehu din il-medicina waqt li tkun qed tredda'. Huma javżaw jekk għandekx tieqaf tredda' jew għandekx twaqqaf/ma tibdiex tiehu din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Apixaban Accord ma għandu ebda influwenza fuq l-abbiltà li ssuq jew thaddem magni.

### **Apixaban Accord fih lactose (tip ta' zokkor) u sodium.**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

## **3. Kif għandek tiehu Apixaban Accord**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Accerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Doża**

Ibla' l-pillola ma' xarba ilma. Apixaban Accord jista' jittiħed mal-ikel jew inkella mhux mal-ikel. Iprova hu l-pilloli fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista' tiehu Apixaban Accord. Il-pillola tista' titfarrak u tithallat mal-ilma, jew ma' 5% glukosju 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 jew bin-naħa tal-kurvatura ta' kuċċarina fuq platt.
- Itrasferixxi t-trab kollu b'attenzjoni f'kontenitur adatt imbagħad ħallat it-trab bi ftit eż., 30 mL (2 imġharef), ilma jew wiehed mil-likwidi msemmija hawn fuq biex tagħmel tahlita.
- Ibla' t-tahlita.

- Lahlaha l-lida u l-mehriez (jew il-kuċċarina u l-platt) li użajt biex tfarrak il-pillola u l-kontenitur, bi ftit ilma jew wiehed mil-likwidi l-oħrajn (eż., 30 mL) u ibla' t-tlahliha.

Jekk ikun mehtieg, it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll il-pillola mfarrka ta' Apixaban Accord imħallta f' 60 mL ta' ilma jew 5% glukosju fil-ilma, permezz ta' tubu nażogastriku.

### **Għandek tieġu Apixaban Accord kif irrakomandat għal li ġejjin:**

Biex tipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demem wara l-operazzjonijiet ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa.

Id-doża rrakomandata hija ta' pillola waħda ta' Apixaban Accord 2.5 mg darbtejn kuljum. Per eżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Għandek tieġu l-ewwel pillola minn 12 sa 24 siegħa wara l-operazzjoni tiegħek.

Jekk kellek operazzjoni magġuri tal-**ġenbejn** normalment tieġu l-pilloli għal 32 sa 38 jum.  
Jekk kellek operazzjoni magġuri tal-**irkoppa** normalment tieġu l-pilloli għal 10 sa 14-il jum.

Biex jipprevjeni l-formazzjoni ta' embolu tad-demem fil-qalb f' pazjeti b' ritmu tal-qalb irregolari u li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju addizzjonali wiehed.

Id-doża rrakomandata hija ta' pillola waħda ta' Apixaban Accord **5 mg** darbtejn kuljum.

Id-doża rrakomandata hija ta' pillola waħda ta' Apixaban Accord **2.5 mg** darbtejn kuljum. jekk:

- għandek **tnaqqis b'mod sever fil-funzjoni tal-kliwi**
- **tnejn jew aktar minn dawn li ġejjin japplikaw għalik:**
  - it-test tad-demem tiegħek ir-riżultati jissuġerixxu funzjoni tal-kliwi 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 tieġu t-trattament.

Għat-trattament ta' emboli tad-demem fil-vini ta' riglejk u emboli tad-demem fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek

Id-doża rakkomandata hi **żewġ pilloli** ta' Apixaban Accord **5 mg** darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem, pereżempju, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija.

Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata hi **pillola waħda** ta' Apixaban Accord **5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Biex tevita li emboli tad-demem jerġgħu jiffurmaw wara li tkun temmejt 6 xhur ta' trattament

Id-doża rakkomandata hi pillola waħda ta' Apixaban Accord **2.5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieġu t-trattament.

### **It-tabib jista' jbidillek it-trattament ta' kontra l-koagulazzjoni kif ġej:**

- *Tibdil minn Apixaban Accord għal mediċini ta' kontra l-koagulazzjoni*  
Tibqax tieġu Apixaban. Ibda t-trattament bil-mediċini kontra l-koagulazzjoni (per eżempju heparin) fil-ħin li jkun imissek tieġu l-pillola li jmiss.

- *Tibdil minn mediċini ta' kontra l-koagulazzjoni għal Apixaban Accord*  
Tibqax tiegħu l-mediċini ta' kontra l-koagulazzjoni. Ibda t-trattament b' Apixaban Accord fil-ħin li tkun suppost haċt 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 Apixaban Accord*  
Tibqax tiegħu l-mediċina li fiha l-antagonist ta' vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demm u jagħtik iSTRUZZJONIJET ta' meta għandek tibda tiegħu Apixaban Accord.
- *Tibdil minn Apixaban Accord għal kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta' vitamina K (e.ż. warfarin)*  
Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tibda tiegħu l-mediċina li fiha l-antagonist ta' vitamina K, kompli hu Apixaban Accord 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 iSTRUZZJONIJET ta' meta għandek tiegħu Apixaban Accord.

### **Pazjenti li jkun għaddejnin minn kardjoverżjoni**

Jekk it-tabib anormali tal-qalb tiegħek ikun jeħtieġ li jirritorna lura għan-normal permezz ta' proċedura msejha kardjoverżjoni, hu 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' gismek.

### **Jekk tiegħu aktar Apixaban Accord milli suppost**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk inti haċt aktar mid-doża preskritta ta' din il-mediċina. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek, anki jekk ma jkun għad fadal ebda pillola.

Jekk tiegħu iktar Apixaban Accord milli rakkomandat, 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 tiegħu Apixaban Accord**

- Hu d-doża hekk kif tiftakar u:
  - hu d-doża li jmiss ta' Apixaban Accord fil-ħin tas-soltu
  - imbagħad kompli normali

**Jekk m'intix ċert/a dwar dak li għandek tagħmel jew jekk qbiżt aktar minn doża waħda**, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### **Jekk tiegħu Apixaban Accord**

Tiqafx tiegħu 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-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Apixaban Accord jista' jingħata għal tliet kundizzjonijiet mediċi differenti. L-effetti sekondarji possibbli li huma magħrufa u l-frekwenza tagħhom f' kull waħda minn dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jkun 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 tiegħu Apixaban Accord biex tiprevjeni l-emboli tad-demmi milli jiffurmaw wara operazzjonijiet ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa

### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 10 persuni)**

- Anemija li tista' tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda
- Fsada tinkludi:
  - tbengil u nefħa
- Dardir (thossok ma tiflaħx)

### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 100 persuna)**

- Għadd ta' plejtlits imnaqqas fid-demmi tiegħek (li jista' jaffettwa l-għaqid tad-demmi)
- Il-fsada:
  - li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbengil u nefħa, tnixxija ta' demmi jew likwidu mill-ferita/inciżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew fis-sit tal-injezzjoni
  - fl-istonku, imsaren tiegħek jew demmi aħmar/aħmar jgħajjat fl-ippurgar
  - demmi fl-awrina
  - minn imniehrek
  - mill-vaġina
- Pressjoni tad-demmi baxxa li tista' ġġiegħelek thossok b'ħass ħazin jew b'tahbit tal-qalb mghaġġel
- Testijiet tad-demmi jistgħu juru:
  - funzjoni anormali tal-fwied
  - zieda f'xi enzimi tal-fwied
- zieda fil-bilirubin, prodott ta' tkissir ta' ċelloli tad-demmi ħomor, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.
- Ħakk

### **Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 1,000 persuna)**

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wieċ, 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 demmi fil-bżieq tiegħek meta tisgħol
  - mir-rektum tiegħek
- Telf tax-xagħar

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- Fsada:
  - f' mohħok jew fis-sinla tad-dahar tiegħek,
  - fil-pulmun jew fil-ġriżmejn tiegħek
  - f'ħalqek
  - f'zaqqek jew fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek
  - mill-murliti
  - testijiet li juru demmi fl-ippurgar jew fl-awrina
- Raxx tal-ġilda li jista' jifforma nfafet u 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 wieċ il-ġilda jew fi tbengil

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk tiegħu Apixaban Accord biex tiprevjeni l-emboli tad-demem milli jiffurmaw f'pazjeti b'ritmu tal-qalb irregolari u li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju addizzjonali.

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 10 persuni)**

- Fsada tinkludi:
  - fsada fl-ġhajnejn
  - fsada fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek
  - mir-rektum tiegħek
  - demm fl-awrina
  - fsada minn imnieħrek
  - fsada mill-ħanek tiegħek
  - tbengil u nefha
- Anemija li tista' tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda
- Pressjoni tad-demem baxxa li tista' ġġieghlek thossok b'ħass ħazin jew b'taħbit tal-qalb mgħaġġel
- Dardir (thossok se tirremetti)
- Testijiet tad-demem jistgħu juru:
  - zieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT)

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 100 persuna)**

- Fsada:
  - fsada fil-moħħ jew fis-sinla tad-dahar tiegħek
  - fsada mill-ħalq tiegħek jew demm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol
  - fsada fl-addome tiegħek, jew fsada vaginali
  - demm aħmar/aħmar jgħajjat fl-ippurgar
  - fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbengil u nefha, tnixxija ta' demm jew likwidu mill-ferita/inciżjoni kirurgika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni
  - mill-murliti
  - testijiet li juru demm fl-ippurgar jew fl-awrina
- Għadd ta' plejtlits imnaqqas fid-demem tiegħek (li jista' jaffettwa l-għaqid tad-demem)
- Testijiet tad-demem jistgħu juru:
  - funzjoni tal-fwied mhux normali
  - zieda f'xi enzimi tal-fwied
  - zieda fil-bilirubina, prodott ta' tkissir ta' ċelloli tad-demem ħomor, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-ġhajnejn
- Raxx tal-ġilda
- Ħakk
- Telf tax-xaġhar
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefha fil-wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-tehid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.

#### **Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw 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 jaffettwaw sa 1 minn 10,000 persuna)**

- Raxx tal-ġilda li jista' jiffurma nfafet u jidher qisu magħmul minn dbabar żgħar (tikek skuri ċentrali mdawra b'żona aktar ċara, b'ċirku skur mat-tarf) (*eritema multiforme*).

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji (vaskulite) li tista' tirriżulta f' raxx tal-ġilda jew fi dbabar imqabbza, ċatti, ħomor u tondi taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbengil.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk inti tiegħu Apixaban Accord għat-trattament jew biex tevita li emboli tad-demmm jerggħu jiffurmaw fil-vini ta' riġlejk, u emboli tad-demmm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek.

### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- Hruġ ta' demm li jinkludi:
  - minn imniehrek
  - mill-ħanek
  - demm fl-awrina
  - tbengil u nefħa
  - fl-istonku, fl-imsaren, mir-rektum tiegħek
  - f'ħalqek
  - mill-vaġina
- Anemija li tista' tikkawża gheja jew sfurija tal-ġilda
- Għadd ta' plejtlits imnaqqas fid-demmm tiegħek (li jista' jaffettwa l-għaqid tad-demmm)
- Dardir (thossok se tirremetti)
- Raxx tal-ġilda
- Testijiet tad-demmm jistgħu juru:
  - zieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT) jew fl-alanine aminotransferase (ALT)

### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

- Pressjoni tad-demmm baxxa li tista' ġgiegħlek thossok b'ħass ħażin jew b'taħbit tal-qalb mgħagġel
- Hruġ 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 tbengil u nefħa, tnixxija ta' demm jew likwidu mill-ferita/inciżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew fis-sit tal-injezzjoni
  - mill-murliti
  - fil-muskoli
- Ħakk
- Telf tax-xagħar
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefħa fil-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-tehid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.
- Testijiet tad-demmm jistgħu juru:
  - funzjoni tal-fwied mhux normali
  - zieda f'xi enzimi tal-fwied
  - zieda fil-bilirubina, prodott ta' tkissir ta' ċelluli tad-demmm ħomor, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.

### **Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)**

Hruġ ta' demm:

- fil-moħħ tiegħek jew fis-sinla tad-dahar tiegħek
- fil-pulmun tiegħek

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- Fsada:
  - f'żaqqek jew fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek
- Raxx tal-ġilda li jista' jiffirma nfafet u 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.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Apixaban Accord**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara 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 hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Apixaban Accord**

- 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)**, cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, sodium laurilsulfate, magnesium stearate
  - 
  - Kisja tar-rita tal-pillola: **Lactose monohydrate (ara sezzjoni 2)**, titanium dioxide (E171), triacetin, iron oxide yellow (E172)

### **Kif jidher Apixaban Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksiġin b'rita huma sofor, tondi, b'kurvatura 'l barra fuq iż-żewġ naħat mnaqqxin b''IU1'' fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 u 200 pillola miksiġa b'rita.

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' folji ta' unitajiet tad-doża mtaqqbin ta' 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 u 168 x 1 pillola miksiġa b'rita.

Flixkun tal-HDPE b'għeluq tal-polypropylene rezistenti għat-tfal/għeluq bil-kamin li fih 60, 100, 168, 180, 200 u 1,000 pillola miksiġa b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent: informazzjoni dar l-immaniġġjar**

Ġol-pakkett ta' Apixaban Accord, flimkien mal-fuljett ta' tagħrif, għandek issib Kartuna ta' Twissija tal-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 lit- tobbja oħrajn li inti qed tieħu Apixaban Accord. **Għandek iżzomm din il-kartuna fuqek il-hin kollu.**

1. Hu 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 jimlihommlok:
  - Isem:
  - Data tat-twelid:
  - Indikazzjoni:
  - Doża: .....mg darbtejn kuljum
  - Isem tat-Tabib:
  - Telefon tat-tabib:
4. Itwi l-kartuna u zommha fuqek il-hin kollu

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

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

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

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

## **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Apixaban Accord 5 mg pilloli miksijin b'rita apixaban

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet 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-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Apixaban Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apixaban Accord
3. Kif għandek tiehu Apixaban Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Apixaban Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Apixaban Accord u għalxiex jintuża**

Apixaban Accord fih is-sustanza attiva apixaban u jappartjeni għal grupp ta' medicini msejħin antikoagulanti. Din il-medicina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demmm billi timblokka Fattur Xa, li huwa komponent importanti tal-emboli tad-demmm.

Apixaban Accord jintuża fl-adulti biex jipprevjeni l-formazzjoni ta' embolu tad-demmm fil-qalb f'pazjeti b'ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni fl-atriju) u li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju addizzjonali wieħed. Emboli tad-demmm jistgħu jinqatgħu u jimxu lejn il-moħħ u jwassal għal puplesija jew jimxu lejn organi oħra u jipprevjeni ċ-ċirkolazzjoni tad-demmm normali lejn dak l-organu (msejjaħ ukoll bħala emboliżmu sistemiku). Il-puplesija tista' tkun ta' theddida għal hajja u teħtieġ attenzjoni medika minnufih.

- għat-trattament ta' emboli tad-demmm fil-vini ta' riġlejk (trombozi tal-vini profondi) u fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari), u biex jiġi evitat li jerggħu jiffurmaw emboli tad-demmm fil-vini jew arterji ta' riġlejk u/jew tal-pulmun.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apixaban Accord**

##### **Tihux Apixaban Accord jekk:**

- **inti allergiku/a** għal apixaban jew xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- qed **johroġlok hafna 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 (koagulopatija epatika)
- tiehu **medicini li jipprevjenu l-għaqid tad-demmm** (e.ż., warfarin, rivaroxaban, dabigatran jew heparin), minbarra meta jkun tibdil fit-trattament ta' kontra il-koagulazzjoni jew 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-demmm tiegħek (ablazzjoni tal-kateter) biex jikkura taħbit tal-qalb irregolari (arritmija).

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- **riskju miżjud ta' fsada**, bħal:
  - **distrubi tad-demmm**, inkluż kundizzjonijiet li jirriżultaw f'attività tal-plejtlits imnaqqsa
  - **pressjoni tad-demmm għolja hafna**, mhux ikkontrollata minn trattament mediku
  - għandek iktar minn 75 sena
  - tiżen 60 kg jew inqas
- **marda tal-kliwi severa jew jekk inti fuq dijaliżi**
- **problema tal-fwied jew storja ta' problemi bil-fwied**  
Din il-mediċina sejra tintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'sinjali ta' funzjoni tal-fwied mibdula.
- jekk għandek **valvola prostetika tal-qalb**
- jekk it-tabib tiegħek jistabilixxi li l-pressjoni tad-demmm tiegħek hi instabbli
- jekk ikun ippjanat trattament jew proċedura kirurgika biex tneħhi l-embolu tad-demmm mill-pulmun tiegħek

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.

Oqgħod attent b'mod speċjali b'Apixaban Accord

- Jekk taf li għandek marda msejha sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża zieda fir-riskju ta' emboli tad-demmm). F'dan il-każ, għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

## Tfal u adoloxxenti

Din il-mediċina mhijiex rakkommandata għall-użu fuq tfal u adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

## Mediċini oħra u Apixaban Accord

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jżidu l-effetti ta' Apixaban Accord u xi oħrajn jistgħu jnaqqsu l-effetti tiegħu. It-tabib tiegħek sejjer jiddeċiedi, jekk inti għandekx tiġi kkurat/a b'Apixaban Accord meta tieħu dawn il-mediċini u kemm għandek tiġi mmonitorjat/a mill-qrib.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ta' Apixaban Accord u jżidu ċ-ċans ta' fsada mhux mixtieqa:

- **xi mediċini għal infezzjonijiet fungali** (eż. ketoconazole)
- **xi mediċini antivirali għal HIV / AIDS** (eż. ritonavir)
- **mediċini oħrajn li jintużaw biex inaqqsu l-għaqid tad-demmm** (eż. enoxaparin)
- **mediċini anti-infjammatorji jew mediċini għal kontra l-uġigh** (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-demmm għolja jew għal problemi tal-qalb** (eż. diltiazem)
- **mediċini antidepressivi msejha 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' Apixaban Accord biex jgħin jimpedixxi l-iffurmar ta' ċapep tad-demmm:

- **mediċini li jimpedixxu l-epilepsija jew kollassi** (eż. phenytoin)
- **St John's Wort** (suppliment erbali użat għad-depressjoni)

- **mediċini biex jikkuraw it-tuberkolożi jew infezzjonijiet ohrajn (eż. rifampicin)**

### **Tqala, treddigh 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-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

L-effetti ta' Apixaban Accord 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 Apixaban Accord jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina waqt li tkun qed tredda'. Huma javzaw jekk għandekx tieqaf tredda' jew għandekx twaqqaf/ma tibdiex tieħu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Apixaban Accord ma għandu ebda influwenza fuq l-abbiltà li ssuq jew tħaddem magni.

### **Apixaban Accord 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".

## **3. Kif għandek tieħu Apixaban Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Aċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Doża**

Ibla' l-pillola ma' xarba ilma. Apixaban Accord jista' jittihed mal-ikel jew inkella mhux mal-ikel. Ipprova hu l-pilloli fl-istess ħin kuljum biex tikseb l-aħjar effett tat-trattament.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista' tieħu Apixaban Accord.

Il-pillola tista' titfarrak u tithallat mal-ilma, jew 5% glukosju fl-ilma, jew il-meraq tat-tuffieħ jew il-polpa tat-tuffieħ, immedjatament qabel ma teħodha.

### **Struzzjonijiet għat-tfarrak:**

- Farrak il-pilloli b'lida u mehrież jew bin-naħa konvessa ta' kuċċarina fuq platt.
- Ittrasferixxi t-trab kollu b'attenzjoni f'kontenitur adatt imbagħad hallat it-trab bi ftit eż., 30 mL (2 imgharef), ilma jew wiehed mil-likwidi msemmija hawn fuq biex tagħmel taħlita.
- Ibla' t-taħlita.
- Lahlaħ l-lida u l-mehrież (jew il-kuċċarina u l-platt) li użajt biex tfarrak il-pillola u l-kontenitur, bi ftit ilma jew wiehed mil-likwidi l-ohrajn (eż., 30 mL) u ibla' t-tlaħliha.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jagħtik ukoll il-pillola mfarrka ta' Apixaban Accord imħallta f'60 mL ilma jew f'5% glukosju fl-ilma, permezz ta' tubu nażogastriku.

### **Hu Apixaban Accord kif irrakkomandat għal dan li ġej:**

Biex tevita li jiffirma embolu tad-demem fil-qalb ta' pazjenti b'taħbit irregolari tal-qalb u mill-inqas fattur ta' riskju addizzjonali wiehed.



Id-doża rrakomandata hija ta' pillola waħda ta' Apixaban Accord **5 mg** darbtejn kuljum.

Id-doża rrakomandata hija ta' pillola waħda ta' Apixaban Accord **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-demmm tiegħek ir-rizultati jissuġerixxu funzjoni tal-kliewi hażina (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-demmm fil-vini ta' riġlejk u emboli tad-demmm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek

Id-doża rakkomandata hi **żewġ pilloli** ta' Apixaban Accord **5 mg** darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem, pereżempju, tnejn filgħodu u tnejn filgħaxija.

Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata hi **pillola waħda** ta' Apixaban Accord **5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija.

Biex tevita li emboli tad-demmm jerggħu jiffurmaw wara li tkun temmejt 6 xhur ta' trattament

Id-doża rakkomandata hi pillola waħda ta' Apixaban Accord **2.5 mg** darbtejn kuljum, pereżempju, waħda filgħodu u waħda filgħaxija..

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għal kemm żmien trid tkompli tieħu t-trattament.

**It-tabib jista' jbidillek it-trattament ta' kontra l-koagulazzjoni kif ġej:**

- *Tibdil minn Apixaban Accord għal medicini ta' kontra l-koagulazzjoni*  
Tibqax tieħu Apixaban Accord. Ibda t-trattament bil-medicini kontra l-koagulazzjoni (per eżempju heparin) fil-hin li jkun imissek tieħu l-pillola li jmiss.
- *Tibdil minn medicini ta' kontra l-koagulazzjoni għal Apixaban Accord*  
Tibqax tieħu l-medicini ta' kontra l-koagulazzjoni. Ibda t-trattament b' Apixaban Accord fil-hin li tkun suppost hađt id-doża li jmiss tal-medicina ta' kontra l-koagulazzjoni, imbagħad kompli normali.
- *Tibdil minn trattament kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta' vitamina K (e.ż., warfarin) għal Apixaban Accord*  
Tibqax tieħu l-medicina li fiha l-antagonist ta' vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demmm u jagħtik istruzzjonijiet ta' meta għandek tibda tieħu Apixaban Accord.
- *Tibdil minn Apixaban Accord għal kontra l-koagulazzjoni li fih antagonist ta' vitamina K (e.ż., warfarin)*  
Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tibda tieħu l-medicina li fiha l-antagonist ta' vitamina K, kompli hu Apixaban Accord għal mill-inqas jumejn wara l-ewwel doża tal-medicina li fiha l-antagonist ta' vitamina K. It-tabib tiegħek għandu bżonn jiċċekjalek id-demmm u jagħtik istruzzjonijiet ta' meta għandek tieqaf tieħu Apixaban Accord.

**Pazjenti li jkunu għaddejnin minn kardjoverżjoni**

Jekk it-taħbit anormali tal-qalb tiegħek ikun jeħtieġ li jirritorna lura għan-normal permezz ta' proċedura msejha kardjoverżjoni, hu din il-mediċina fil-ħinijiet li jgħidlek it-tabib tiegħek, sabien tipprevjeni emboli tad-demmm fil-vini jew arterji ta' moħħok u f'vini jew arterji oħrajn ta' ġismek.

### **Jekk tiehu aktar Apixaban Accord milli suppost**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk inti ħadt aktar mid-doża preskritta ta' Apixaban Accord. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek, anki jekk ma jkun għad fadal ebda pillola.

Jekk tiehu iktar Apixaban Accord milli rakkomandat, inti jista' jkollok riskju miżjud ta' fsada. Jekk isseħħ xi fsada, jista' jkun hemm bżonn ta' kirurġija jew trasfużjonijiet tad-demmm, jew trattamenti oħrajn li jistgħu jreġġgħu lura l-attività ta' anti-fattur Xa.

### **Jekk tinsa tiehu Apixaban Accord**

- Hu d-doża hekk kif tiftakar u:
  - hu d-doża li jmiss ta' Apixaban Accord fil-ħin tas-soltu
  - imbagħad kompli normali

**Jekk m'intix ċert/a dwar dak li għandek tagħmel jew jekk qbiżt aktar minn doża waħda**, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### **Jekk tieqaf tiehu Apixaban Accord**

Tiqafx tiehu din il-mediċina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek, minħabba li r-riskju li tiżviluppa embolu tad-demmm 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-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. L-aktar effetti sekondarju possibbli 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 tiehu Apixaban Accord biex tevita milli jifforma embolu tad-demmm fil-qalb f'pazjenti b'taħbit irregolari tal-qalb u mill-inqas fattur ta' riskju addizzjonali wiehed.

### **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
- tbengil u nefħa
- Anemija li tista' tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda
- Pressjoni tad-demmm baxxa li tista' ġġieghlek thossok b'ħass ħazin jew b'taħbit tal-qalb mgħaġġel

- Dardir (thossok se tirremetti)
- Testijiet tad-demmm jistgħu juru:
  - žieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT)

### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 100 persuna)**

Fsada:

- fsada fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar tiegħek
- fsada mill-ħalq tiegħek jew demmm fil-bżieq tiegħek meta tisgħol
- fsada fl-addome tiegħek, jew fsada vaginali
- demmm aħmar/aħmar jgħajjat fl-ippurgar
- fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbengil u nefha, tnixxija ta' demmm jew likwidu mill-ferita/inċiżjoni kirurgika (sekrezzjoni mill-ferita) jew mis-sit tal-injezzjoni
  - mill-murliti
  - testijiet li juru demmm fl-ippurgar jew fl-awrina
- Għadd ta' plejtlits imnaqqas fid-demmm tiegħek (li jista' jaffettwa l-għaqid tad-demmm)
- Testijiet tad-demmm jistgħu juru:
  - funzjoni tal-fwied mhux normali
  - žieda f'xi enzimi tal-fwied
  - žieda fil-bilirubina, prodott ta' tkissir ta' ċelluli tad-demmm ħomor, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.
- Raxx tal-ġilda
- Ħakk
- Telf tax-xagħar
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefha fil-wieċ, 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 jaffettwaw 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 jaffettwaw sa 1 minn 10,000 persuna)**

- Raxx tal-ġilda li jista' jifforma nfalet u jidher qisu magħmul minn dbabar žgħar (tikek skuri ċentrali mdawra b'żona aktar ċara, b'ċirku skur mat-tarf) (*eritema multiforme*).

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed 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 wieċ il-ġilda jew fi tbengil.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma magħrufa jekk inti tiegħu Apixaban Accord għat-trattament jew biex tevita li emboli tad-demmm jerggħu jiffurmaw fil-vini ta' riġlejk, u emboli tad-demmm fil-vini jew arterji tal-pulmun tiegħek.

### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

Ħruġ ta' demmm li jinkludi:

- minn imnieħrek
- mill-ħanek
- demmm fl-awrina

- tbengil u nefha
- fl-istonku, fl-imsaren, mir-rektum
  - f'halqek
  - mill-vaġina
- Anemija li tista' tikkawża għeja jew sfurija tal-ġilda
  - Għadd ta' plejtlits imnaqqas fid-demmm tiegħek (li jista' jaffettwa l-għaqid tad-demmm)
- Dardir (thossok se tirremetti)
- Raxx tal-ġilda
- Testijiet tad-demmm jistgħu juru:
  - zieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT) jew fl-alanine aminotransferase (ALT)

### **Effetti sekondarji mhux komuni ((jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

- Pressjoni tad-demmm baxxa li tista' gġieghlek thossok b'hass hażin jew b'taħbit tal-qalb mgħaġġel  
 Ħruġ ta' demmm:
  - f'għajnejk
  - f'halqek jew demmm fil-bżieq meta tisgħol
  - demmm aħmar/aħmar jgħajjat mal-ippurgar
  - testijiet li juru demmm fl-ippurgar jew fl-awrina
    - fsada li sseħħ wara l-operazzjoni tiegħek inkluż tbengil u nefha, tnixxija ta' demmm jew likwidu mill-ferita/inciżjoni kirurġika (sekrezzjoni mill-ferita) jew fis-sit tal-injezzjoni
    - mill-murliti
    - fil-muskoli
  - Ħakk
  - Telf tax-xagħar
  - Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) li jistgħu jikkawżaw: nefha fil-wiċċ, xufftejn, halq, ilsien u/jew gerżuma u diffikultà fit-tehid tan-nifs. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe sintomu minn dawn.
  - Testijiet tad-demmm jistgħu juru:
    - funzjoni tal-fwied mhux normali
    - zieda f'xi enzimi tal-fwied
    - zieda fil-bilirubina, prodott ta' tkissir ta' ċelluli tad-demmm ħomor, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn.

### **Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)**

Ħruġ ta' demmm li jinkludi:

- fil-moħħ tiegħek jew fis-sinla tad-dahar tiegħek
- fil-pulmun tiegħek

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- Fsada:
  - f'zaqqek jew fl-ispazju wara l-kavità addominali tiegħek
- Raxx tal-ġilda li jista' jiffirma nfafet u 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 toni taħt wiċċ il-ġilda jew fi tbengil.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar 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](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Apixaban Accord

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara 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 hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 Apixaban Accord

- Is-sustanza attiva hija apixaban. Kull pillola fiha 5 mg ta' apixaban.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Qalba tal-pillola: **Lactose (ara sezzjoni 2)**, cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, sodium laurilsulfate, magnesium stearate
  - Kisja tar-rita tal-pillola: **Lactose monohydrate (ara sezzjoni 2)**, titanium dioxide (E171), triacetin, iron oxide yellow (E172)

### Kif jidher Apixaban Accord u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita huma pillola miksija b'rita, roża, ovali, bikonvessa mnaqqxa b'“TU2” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168, u 200 pillola miksija b'rita.

Folji tal-PVC/PVdC-Aluminju huma disponibbli f' folji ta' unitajiet tad-doża mtaqqbin ta' 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 u 168 x 1 pillola miksija b'rita.

Flixxun tal-HDPE b'għeluq tal-polypropylene rezistenti għat-tfal/għeluq bil-kamin li fih 60, 100, 168, 180, 200 u 1,000 pillola miksija b'rita.

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' Apixaban Accord, flimkien mal-fuljett ta' taġħrif, 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 tiegħu Apixaban Accord. **Għandek iżżomm din il-kard fuqek il-hin kollu.**

1. Hu 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:
  - Isem:
  - Data tat-twelid:

- Indikazzjoni:
- Doża: .....mg darbtejn kuljum
- Isem tat-Tabib:
- Telefon tat-tabib:

4. Itwi l-kartuna u żommha fuqek il-hin kollu

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

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

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.