I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg apixaban filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:
51,43 mg laktóz 2,5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta
Sárga, kerek, egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

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

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

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAF) szenvedő betegeknél
Az ELIQUIS javasolt adagja naponta kétszer 5 mg, szájon át szedve.

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

A kezelést hosszú időn keresztül kell folytatni.

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

Átállítás
A kezelésnek parenterális antikoagulánsokról történő átállítása ELIQUIS-re (és fordítva) megtörténhet a következő előírt adag időpontjában (lásd 4.5 pont).

Átállítás K-vitamin antagonista kezelésről ELIQUIS-re
Amikor a betegeket K-vitamin antagonista kezelésről ELIQUIS-re állítják át, akkor be kell fejezni a warfarin- vagy más K-vitamin antagonista-kezelést, és az ELIQUIS-t akkor kell elkezdeni, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) < 2,0.

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

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

A vénás thromboembolia (VTEp) megelőzése: elektív csípő- vagy térdprotézis műtét
Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearence 15-29 ml/perc) szenvedő betegeknél megfigyelt korlátozott klinikai adatok szerint ebben a betegpopulációban az apixaban plazmakoncentrációja megemelkedett, ezért az apixabant ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAF) szenvedő betegeknél
Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).
Azoknak a betegeknek, akiknek a szérum kreatininszintje ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk.
Azoknak a betegeknek, akiknél megvannak a súlyos fokban beszűkült veseműködés kizárólagos kritériumai (a kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), szintén az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk.

Májkárosodás
Az ELIQUIS ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél.

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

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

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

Testtömeg
VTEp - A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).
Nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció – A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

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

Idősek
VTEp - A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).
Nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció – A dózis módosítása nem szükséges, kivéve, ha a dózis csökkentésének kritériumai teljesülnek (lásd *Dóziscsökkentés* a 4.2 pont elején).

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

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazás.
Az ELIQUIS-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Klinikailag jelentős aktív vérzés.
- Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség (lásd 5.2 pont).
- A nagyfokú vérzés jelentős kockázatával járó léziók vagy állapotok, például az aktuálisan fennálló vagy nemrégiben lezajlott gastrointestinalis fekély, a vérzés magasabb kockázatával járó malignus daganatok fennállása, friss agyi vagy gerincsérülés, nemrégiben lezajlott agy-, gerinc- vagy szemműtét, nemrégiben lezajlott intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagyobb intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.
- Bármilyen más antikoaguláns szerrel, pl. nem frakcionált heparinnal (UHF), kis molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin származékokkal (fondaparinux, stb.), oralis antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, dabigatrán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve azokat az adott körülményeket, amikor a kezelést apixabanra vagy apixabanról váltják át (lásd 4.2 pont), vagy amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély
Más antikoagulánsokhoz hasonlóan az ELIQUIS-t szedő betegeknél gondosan figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Óvatos alkalmazása ajánlott fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Súlyos vérzés jelentkezésekor az ELIQUIS alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 és 4.9 pont).
Bár az apixaban-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását, azokban a kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segíthet információt nyújtani a klinikai

döntéshez, mint például a túladagolás és a sürgős műtét, a Rotachrom® anti-FXa assay hasznos lehet (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel
A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végzett egyidejű kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az ELIQUIS és a thrombocyta-aggregáció-gátló szerek egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont).
Elővigyázatosság szükséges, ha a betegeket egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel kezelik, beleértve az acetilszalicilsavat is.

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

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

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

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

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére
Az apixabant kapó betegeknél az akut ischaemiás stroke kezelése esetén nagyon korlátozott a tapasztalat a thrombolyticus szerek alkalmazásával.

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

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

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

Az invazív beavatkozás vagy sebészi beavatkozás után az apixabant amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni, feltételezve, hogy azt a klinikai szituáció lehetővé teszi, és az adekvát haemostasis elérésre került.

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

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

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

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

A vénás thromboembolia (VTEp) megelőzése: elektív csípő- vagy térdprotézis műtét
Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearence 15-29 ml/perc) szenvedő betegekkel szerzett, korlátozott mennyiségű klinikai adatok szerint ebben a betegpopulációban az apixaban plazmakoncentrációja megemelkedett, ezért ezeknél a betegeknél az önmagában vagy acetilszalicilsavval (ASA) kombinációban adott apixabant a lehetséges nagyobb vérzési kockázat miatt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAF) szenvedő betegeknél
Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek a szérum kreatininszintje ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk. Azoknak a betegeknek, akiknél megvannak a súlyosan beszűkült veseműködés kizárólagos kritériumai (a kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), szintén az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Idős betegek
A potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az ELIQUIS és acetilszalicilsav kombinációt óvatosan kell alkalmazni.

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

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

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

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

Kölcsönhatás a citokróm P450 3A4-et (CYP3A4) és a P-glikoproteint (P-gp) egyaránt gátló inhibitorokkal
Az ELIQUIS alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir). Ezek a gyógyszerek az apixaban expozícióját kétszeresére növelhetik (lásd 4.5 pont) vagy egyéb, olyan tényezők jelenlétében, amelyek az apixaban-expozíciót növelik (pl. súlyos vesekárosodás) ennél is nagyobbra.

Kölcsönhatás a CYP3A4-ra és a P-gp-re egyaránt ható induktorokkal
Az ELIQUIS egyidejű alkalmazása a CYP3A4 és P-gp erős induktoraival [pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] az apixaban-expozíció közel 50%-os csökkenéséhez vezethet. Egy pitvarfibrilláló betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az önmagában adott apixabanhoz képest csökkent hatásosságot és a vérzés magasabb kockázatát figyelték meg, ha az apixabant a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival együtt adták. A CYP3A4 és P-gp erős induktorokkal történő egyidejű adásakor óvatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

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

Laboratóriumi paraméterek
A véralvadási vizsgálatokat (pl. PI, INR és aPTI) az apixaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja. A várható terápiás adagolás mellett végzett véralvadási vizsgálatok során tapasztalt változások csekélyek, és nagyfokú variabilitást mutatnak (lásd 5.1 pont).

Segédanyagokra vonatkozó információ
Az ELIQUIS laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy a glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Azok a hatóanyagok, amelyeket nem tekintenek a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős inhibitorainak (pl. diltiazem, naproxén, amiodaron, verapamil, kinidin), várhatóan kisebb mértékben emelik az apixaban plazmakoncentrációját. Így például a diltiazem (naponta egyszer 360 mg), mely a CYP3A4-nek közepesen erős és a P-gp-nek gyenge inhibitora, az apixaban átlagos AUC-értékének 1,4-szeres és a C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedését okozta. A naproxén, ami csak a P-gp inhibitora, de a CYP3A4-nek nem, egyszeri 500 mg-os dózisban az apixaban átlagos AUC-értékének 1,5-szeres, a C_{max}-értékének 1,6-szeres növekedését idézte elő. Az apixaban adagjának módosítása nem szükséges a CYP3A4 és/vagy a P-gp kevésbé potens inhibitoraival történő együttes adása esetén.

CYP3A4 és P-gp induktorok
Az apixaban egyidejű alkalmazása rifampicinnel, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős induktora, az apixaban átlagos AUC-értékének 54%-os és a C_{max}-értékének 42%-os csökkenését okozta. Az apixaban együttes alkalmazása más erős CYP3A4 és P-gp induktorokkal [pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] szintén az apixaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen hatóanyagokkal való együttes kezelés esetén az apixaban dózismódosítása nem szükséges, ugyanakkor CYP3A4-re és P-gp-re egyaránt ható erős induktorokkal csak óvatosan adható együtt (lásd 4.4 pont).

Antikoagulánsok thrombocyta-aggregatio gátlók és nem szteroid gyulladáscsökkentők
A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végezett egyidejű kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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

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

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

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

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiás válasszal reagálnak trombocita- aggregációt gátló szer és apixaban együttes adása esetén. Az ELIQUIS-t óvatosan kell alkalmazni, ha nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel adják egyidejűleg (beleértve az acetilszalicilsavat is), mert ezek a gyógyszerek jellemző módon növelik a vérzés kockázatát. Egy acut coronaria syndromában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban az apixaban, acetilszalicilsav és klopidrogél hármas kombinációja esetében a vérzési kockázat jelentős növekedését jelentették (lásd 4.4 pont).

Nem javasolt az olyan szerek ELIQUIS-szel történő egyidejű alkalmazása, amelyek súlyos vérzés kockázatával járnak, mint például: a thrombolyticus szerek, a GPIIb/IIIa-receptor antagonisták, tienopiridinek (pl. klopidogrél), dipiridamol, dextrán és szulfinpirazon.

Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések
Az apixaban atenololllal vagy famotidinnel történő együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat. Tíz milligramm apixaban 100 mg atenololllal való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az apixaban farmakokinetikai jellemzőire. A két gyógyszer együttes adása után az apixaban átlagos AUC-értéke 15%-kal, a

C_{max}-értéke 18%-kal csökkent a külön-külön történő alkalmazáshoz képest. Tíz milligramm apixaban 40 mg famotidinnel való együttes alkalmazása nem volt hatással az apixaban AUC- és C_{max}-értékeire.

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

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

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

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Az apixaban terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs adat. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reproduktív toxicitás tekintetében. Az apixaban alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az apixaban vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletekből származó adatok az apixaban anyatejbe való kiválasztódását igazolták. Patkánytejben – feltehetően a tejbe történő aktív transzportnak köszönhetően – magas tej/maternális plazma arányt találtak (C_{max}-érték kb. 8, AUC-érték kb. 30). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az apixaban alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől.

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az apixaban biztonságosságát 5924 betegnél vizsgálták a VTEp vizsgálatokban és 11 886 betegnél vizsgálták a nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció vizsgálatokban, sorrendben átlagosan összesen 20 napos és 1,7 éves expozíciós idővel.

A VTEp vizsgálatokban összesen a naponta kétszer 2,5 mg apixabannal kezelt betegek 11%-ánál figyeltek meg mellékhatásokat. Gyakori mellékhatás volt az anaemia, vérzés, suffusio és hányinger.

A nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban végzett két fázis III vizsgálat alatt a naponta kétszer apixabant (5 mg-ot vagy 2,5 mg-ot) kapó betegek 24,4%-a (apixaban vs. warfarin vizsgálat) és 9,6%-a (apixaban vs. aszpirin vizsgálat) észlelt mellékhatásokat.

Az apixaban gyakori mellékhatásai voltak az epistaxis, suffusio, haematuria, haematoma, szemvérzés és gastrointestinalis vérzés.

Az apixaban mellett vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 24,3% volt az apixaban vs. warfarin vizsgálatban, és 9,6% volt az apixaban vs. aszpirin vizsgálatban (lásd 5.1 pont).

Az apixaban vs. warfarin vizsgálatban az ISTH definíciója szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzések (beleértve a tápcsatorna felső, a tápcsatorna alsó részéről kiinduló, valamint a rectalis vérzést is) előfordulási gyakorisága az apixaban mellett 0,76%/év volt. Az ISTH definíciója szerinti nagyfokú intraocularis vérzés előfordulási gyakorisága az apixaban mellett 0,18%/év volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az 1. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Preferált kifejezés	**VTEp**	**NVAF**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia (beleértve a posztoperatív és vérzéses anaemiát, valamint a megfelelő laboratóriumi paramétereket is)	Gyakori	-
Thrombocytopenia (beleértve a thrombocyta-szám csökkenését is)	Nem gyakori	-
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Túlérzékenység (beleértve a bőrkiütést, az anaphylaxiás reakciót és az allergiás oedemát is)	-	Nem gyakori
Túlérzékenység	Ritka	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Agyvérzés, más intracranialis vagy intraspinalis vérzés (beleértve a subduralis haematomát, subarachnoidalis vérzést és spinalis haematomát is)	-	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Szemvérzés (beleértve a conjunctiválís vérzést is)	-	Gyakori
Ocularis vérzés (beleértve a conjunctiválís vérzést is)	Ritka	-
Érbetegségek és tünetek		
Vérzés (beleértve a haematomát és hüvelyi és urethralis vérzést is)	Gyakori	-
Egyéb vérzés, haematoma	-	Gyakori
Hypotonia (beleértve a beavatkozás okozta hypotensiót is)	Nem gyakori	-
Intraabdominalis vérzés	-	Nem gyakori

Preferált kifejezés	**VTEp**	**NVAF**
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Epistaxis	Nem gyakori	Gyakori
Haemoptoe	Ritka	-
Légúti vérzés (beleértve a pulmonalis alveolaris vérzést, laryngealis vérzést és pharyngealis vérzést is)	-	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hányinger	Gyakori	-
Gastrointestinalis vérzés (beleértve a haematemesist és melaenát is), rectalis vérzés, ínyvérzés	-	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés (beleértve a haematemesist és melaenát is), haematochezia	Nem gyakori	-
Aranyeres vérzés, haematochezia, szájüregi vérzés	-	Nem gyakori
Rectalis vérzés, ínyvérzés	Ritka	-
Retroperitonealis vérzés	-	Ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Emelkedett transzaminázszintek (beleértve az emelkedett alanin-aminotranszferázszintet és a kóros alanin-aminotranszferázszintet), emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, emelkedett bilirubinszint a vérben	Nem gyakori	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Izomvérzés	Ritka	-
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Haematuria	-	Gyakori
Haematuria (beleértve a megfelelő laboratóriumi paramétereket is)	Nem gyakori	-
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés	-	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés	-	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Occult vér pozitivitás	-	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Suffusio	Gyakori	Gyakori
Beavatkozás utáni vérzés (beleértve a beavatkozás utáni haematomát, a sebvérzést, a haematomát az ér megszúrásának helyén és a vérzést a katéter helyén is), sebváladékozás, vérzés az incisio helyén (beleértve a haematomát az incisio helyén), műtéti vérzés	Nem gyakori	-
Traumás vérzés, beavatkozás utáni vérzés, vérzés az incisio helyén	-	Nem gyakori

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

4.9 Túladagolás

Az ELIQUIS-nek nincs antidotuma. Az apixaban túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzéses szövődmények esetén a kezelést le kell állítani, és ki kell deríteni a vérzés forrását. Mérlegelni kell a megfelelő kezelés, pl. sebészi vérzéscsillapítás vagy friss fagyasztott plazma transzfúziójának elkezdését.

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

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

Ha az életveszélyes vérzés a fenti eljárásokkal nem szüntethető meg, akkor a rekombináns VIIa faktor alkalmazása mérlegelhető. Mindamellett jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabant szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC kód: B01AF02

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

Farmakodinámiás hatások
Az apixaban farmakodinámiás hatásai a hatásmechanizmusával (Xa faktor gátlása) vannak összhangban. A Xa faktor gátlás eredményeképpen az apixaban megnyújtja a véralvadási tesztek eredményeit, így a prothrombin időt (PI), az INR-t és az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTI). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett mérsékeltek és nagy variabilitást mutatnak. Ezek a vizsgálatok nem javasoltak az apixaban farmakodinámiás hatásának értékelésére.

Az apixaban Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A klinikai vizsgálatból származó adatok kizárólag a Rotachrom Heparin kromogén teszt esetén állnak rendelkezésre, és az eredmények az alábbiakban kerülnek ismertetésre. A Xa faktor-ellenes aktivitás szoros és közvetlen lineáris összefüggést mutat az apixaban plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixaban plazma csúcskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixaban plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti lineáris összefüggés az apixaban széles dózistartományában fennáll, és a Rotachrom teszt pontossága is jóval a klinikai laboratóriumi felhasználás elfogadható határain belül van. A Xa faktor-ellenes aktivitásnak az apixaban beadása után megfigyelt dózis- és

koncentrációfüggő változásai kifejezettebbek és kevésbé változékonyak, mint a véralvadási vizsgálatok esetén.

Az elektív térd- vagy csípőprotézis műtét után naponta kétszer 2,5 mg apixabannal kezelt betegeknél az apixaban naponta kétszer 2,5 mg adagolása esetén a dinamikus egyensúlyi állapotban várható maximális, illetve legalacsonyabb Xa faktor-ellenes aktivitás 1,3 NE/ml (0,67-2,4 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban) és 0,84 NE/ml (0,37-1,8 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban), ami az adagolások között eltelt idő alatt a csúcs- és a mélyponti Xa faktor-ellenes aktivitás között egy kevesebb, mint 1,6-szeres ingadozást jelez.

A pitvarfibrilláló betegeknél az apixaban naponta kétszer 5 mg adagolása esetén a dinamikus egyensúlyi állapotban várható maximális, illetve legalacsonyabb Xa faktor-ellenes aktivitás sorrendben 2,55 NE/ml (1,36-4,79 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban) és 1,54 NE/ml (0,61-3,43 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban). Az olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akik megfelelnek a naponta kétszer 2,5 mg-ra történő dóziscsökkentés feltételeinek, a várható maximális, illetve legalacsonyabb anti-FXa-értékek sorrendben 1,84 NE/ml (1,02-3,29 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban) és 1,18 NE/ml (0,51-2,42 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban).

Bár az apixaban-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, a Rotachrom® Xa faktor-ellenes aktivitás-teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segítségül szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túladagoláskor és sürgős műtét esetén.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

Az apixaban statisztikailag jelentősebb redukciós hatást ért el az enoxaparinnal összehasonlítva az elsődleges kompozit végponton, (összes VTE/összhalálozás) és a súlyos VTE kompozit végponton (proximális lokalizációjú mélyvénás thrombosis, nem halálos pulmonalis embolia és VTE-val összefüggő halálozás), mind az elektív csípő-, mind a térdprotézis műtéten átesett betegek esetében (lásd 2. táblázat).

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

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

A biztonságossági végpont [a súlyos és a klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés (clinically relevant non-major – CRNM), illetve az összes vérzés] hasonló arányt mutatott a 2,5 mg apixabannal, illetve a 40 mg enoxaparinnal kezelt betegek adatainak összehasonlítása során (lásd 3. táblázat). Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

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

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

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

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

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

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

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

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

ARISTOTLE-VIZSGÁLAT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AVERROES-VIZSGÁLAT

Az AVERROES-vizsgálatban összesen 5598 olyan beteget, akiket a vizsgálatot végzők nem tartottak alkalmasnak a K-vitamin antagonista-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixaban- vagy acetilszalicilsav-kezelésre randomizáltak. Az acetilszalicilsavat a vizsgálatot végző megítélése szerint napi egyszeri 81 mg-os (64%), 162 mg-os (26,9%), 243 mg-os (2,1%) vagy 324 mg-os (6,6%) adagban adták. A betegek átlagosan 14 hónapig kapták a vizsgált gyógyszert. Az átlagéletkor 69,9 év, az átlagos $CHADS_2$ pontszám 2,0 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

Az AVERROES-vizsgálatban a K-vitamin antagonista-kezelésre való alkalmatlanság gyakori okai közé tartozott az INR-értékek kívánt intervallumban való tartásának képtelensége vagy annak valószínűtlensége (42,6%), az, hogy a beteg visszautasította a K-vitamin antagonistával végzett kezelést (37,4%), a $CHADS_2$-pontszám = 1 és az orvos nem javasolta a K-vitamin antagonista-kezelést (21,3%), nem lehetett megbízni abban, hogy a beteg betartja a K-vitamin antagonista mellé kapott gyógyszerelési utasításokat (15,0%), valamint az, hogy a dózis sürgős megváltoztatása esetén nehéz vagy várhatóan nehéz elérni a beteget (11,7%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál halasztást engedélyez az ELIQUIS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás és artériás embolia és thrombosis indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
Az apixaban abszolút biohasznosulása 10 mg-os dózisig körülbelül 50%. Az apixaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 3 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el. Az étellel együtt

történő bevétel 10 mg-os dózis mellett nem befolyásolja az apixaban AUC- vagy C_{max}-értékeket. Az apixaban étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etnikai hovatartozás és rassz
A fázis I vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixaban farmakokinetikájában a fehér/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afrikai és amerikai alanyok között.

Egy apixabant kapó betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei általánosságban azonosak voltak a fázis I vizsgálat eredményeivel.

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

Filmbevonat:
laktóz-monohidrát
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

60 × 1 filmtablettát és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC/PVdC adagonként perforált buborékcsomagolás.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/00X

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5,0 mg apixaban filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:
102,86 mg laktóz 5 mg-os filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta
Rózsaszín, ovális, egyik oldalán „894”, másik oldalán „5” mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

A kezelést hosszú időn keresztül kell folytatni.

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

Átállítás
A kezelésnek parenterális antikoagulánsokról történő átállítása ELIQUIS-re (és fordítva) megtörténhet a következő előírt adag időpontjában (lásd 4.5 pont).

Átállítás K-vitamin antagonista kezelésről ELIQUIS-re
Amikor a betegeket K-vitamin antagonista kezelésről ELIQUIS-re állítják át, akkor be kell fejezni a warfarin- vagy más K-vitamin antagonista-kezelést, és az ELIQUIS-t akkor kell elkezdeni, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) < 2,0.

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

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

Azoknak a betegeknek, akiknek a szérum kreatininszintje ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk.
Azoknak a betegeknek, akiknél megvannak a súlyos fokban beszűkült veseműködés kizárólagos kritériumai (a kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), szintén az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk.

Májkárosodás
Az ELIQUIS ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél.

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

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

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

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

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

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

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

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazás.
Az ELIQUIS-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Klinikailag jelentős aktív vérzés.

- Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség (lásd 5.2 pont).
- A nagyfokú vérzés jelentős kockázatával járó léziók vagy állapotok, például az aktuálisan fennálló vagy nemrégiben lezajlott gastrointestinalis fekély, a vérzés magasabb kockázatával járó malignus daganatok fennállása, friss agyi vagy gerincsérülés, nemrégiben lezajlott agy-, gerinc- vagy szemműtét, nemrégiben lezajlott intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett oesophagus varicositás, arteriovenosus malformatiók, vascularis aneurysmák vagy nagyobb intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.
- Bármilyen más antikoaguláns szerrel, pl. nem frakcionált heparinnal (UHF), kis molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin származékokkal (fondaparinux, stb.), oralis antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, dabigatrán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve azokat az adott körülményeket, amikor a kezelést apixabanra vagy apixabanról váltják át (lásd 4.2 pont), vagy amikor a nem frakcionált heparint a centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges dózisokban adják.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Bár az apixaban-kezelés nem teszi szükségessé az expozíció rutinszerű monitorozását, azokban a kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segíthet információt nyújtani a klinikai döntéshez, mint például a túladagolás és a sürgős műtét, a Rotachrom® anti-FXa assay hasznos lehet (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel
A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végezett egyidejű kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az ELIQUIS és a thrombocyta-aggregáció-gátló szerek egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont).
Elővigyázatosság szükséges, ha a betegeket egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel kezelik, beleértve az acetilszalicilsavat is.
A műtét után más thrombocyta-aggregáció-gátlók ELIQUIS-szel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

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

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

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

Thrombolyticus szerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére
Az apixabant kapó betegeknél az akut ischaemiás stroke kezelése esetén nagyon korlátozott a tapasztalat a thrombolyticus szerek alkalmazásával.

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

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

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

Az invazív beavatkozás vagy sebészi beavatkozás után az apixabant amilyen hamar csak lehet, újra el kell kezdeni, feltételezve, hogy azt a klinikai szituáció lehetővé teszi, és az adekvát haemostasis elérésre került.

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

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

Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek a szérum kreatininszintje ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) és az ≥ 80 éves életkorral vagy ≤ 60 kg-os testtömeggel társul, az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk. Azoknak a betegeknek, akiknél megvannak a súlyosan beszűkült veseműködés kizárólagos kritériumai (a kreatinin-clearance 15-29 ml/perc), szintén az alacsonyabb, naponta kétszer 2,5 mg-os apixaban dózist kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Idős betegek
A potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az ELIQUIS és acetilszalicilsav kombinációt óvatosan kell alkalmazni.

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

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

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

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

Kölcsönhatás a citokróm P450 3A4-et (CYP3A4) és a P-glikoproteint (P-gp) egyaránt gátló inhibitorokkal
Az ELIQUIS alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir). Ezek a gyógyszerek az apixaban expozícióját kétszeresére növelhetik (lásd 4.5 pont) vagy egyéb, olyan tényezők jelenlétében, amelyek az apixaban-expozíciót növelik (pl. súlyos vesekárosodás) ennél is nagyobbra.

Kölcsönhatás a CYP3A4-ra és a P-gp-re egyaránt ható induktorokkal
Az ELIQUIS egyidejű alkalmazása a CYP3A4 és P-gp erős induktoraival [pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] az apixaban-expozíció közel 50%-os csökkenéséhez vezethet. Egy pitvarfibrilláló betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az önmagában adott apixabanhoz képest csökkent hatásosságot és a vérzés magasabb kockázatát figyelték meg, ha az apixabant a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős induktoraival együtt adták. A CYP3A4 és P-gp erős induktorokkal történő egyidejű adásakor óvatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

Laboratóriumi paraméterek
A véralvadási vizsgálatokat (pl. PI, INR és aPTI) az apixaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja. A várható terápiás adagolás mellett végzett véralvadási vizsgálatok során tapasztalt változások csekélyek, és nagyfokú variabilitást mutatnak (lásd 5.1 pont).

Segédanyagokra vonatkozó információ
Az ELIQUIS laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy a glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Azok a hatóanyagok, amelyeket nem tekintenek a CYP3A4 és a P-gp egyaránt erős inhibitorainak (pl. diltiazem, naproxén, amiodaron, verapamil, kinidin), várhatóan kisebb mértékben emelik az apixaban plazmakoncentrációját. Így például a diltiazem (naponta egyszer 360 mg), mely a CYP3A4-nek közepesen erős és a P-gp-nek gyenge inhibitora, az apixaban átlagos AUC-értékének 1,4-szeres és a C_{max}-értékének 1,3-szeres növekedését okozta. A naproxén, ami csak a P-gp inhibitora, de a CYP3A4-nek nem, egyszeri 500 mg-os dózisban az apixaban átlagos AUC-értékének 1,5-szeres, a C_{max}-értékének 1,6-szeres növekedését idézte elő. Az apixaban adagjának módosítása nem szükséges a CYP3A4 és/vagy a P-gp kevésbé potens inhibitoraival történő együttes adása esetén.

CYP3A4 és P-gp induktorok
Az apixaban egyidejű alkalmazása rifampicinnel, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős induktora, az apixaban átlagos AUC-értékének 54%-os és a C_{max}-értékének 42%-os csökkenését okozta. Az apixaban együttes alkalmazása más erős CYP3A4 és P-gp induktorokkal [pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] szintén az apixaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen hatóanyagokkal való együttes kezelés esetén az apixaban dózismódosítása nem szükséges, ugyanakkor CYP3A4-re és P-gp-re egyaránt ható erős induktorokkal csak óvatosan adható együtt (lásd 4.4 pont).

Antikoagulánsok thrombocyta-aggregatio gátlók és nem szteroid gyulladáscsökkentők
A vérzés fokozott kockázata miatt bármilyen más antikoagulánssal végezett egyidejű kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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

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

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

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

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiás válasszal reagálnak trombocita- aggregációt gátló szer és apixaban együttes adása esetén. Az ELIQUIS-t óvatosan kell alkalmazni, ha nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel adják egyidejűleg (beleértve az acetilszalicilsavat is), mert ezek a gyógyszerek jellemző módon növelik a vérzés kockázatát. Egy acut coronaria syndromában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban az apixaban, acetilszalicilsav és klopidrogél hármas kombinációja esetében a vérzési kockázat jelentős növekedését jelentették (lásd 4.4 pont).

Nem javasolt az olyan szerek ELIQUIS-szel történő egyidejű alkalmazása, amelyek súlyos vérzés kockázatával járnak, mint például: a thrombolyticus szerek, a GPIIb/IIIa-receptor antagonisták, tienopiridinek (pl. klopidogrél), dipiridamol, dextrán és szulfinpirazon.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
Az apixaban terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs adat. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reproduktív toxicitás tekintetében. Az apixaban alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az apixaban vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletekből származó adatok az apixaban anyatejbe való kiválasztódását igazolták. Patkánytejben – feltehetően a tejbe történő aktív transzportnak köszönhetően – magas tej/maternális plazma arányt találtak (C_{max}-érték kb. 8, AUC-érték kb. 30). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az apixaban alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől.

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az apixaban biztonságosságát 11 886 betegnél vizsgálták a nem billentyű eredetű pitvarfibrilláció vizsgálatokban, átlagosan összesen 1,7 éves expozíciós ideig kezelve őket.

A két fázis III vizsgálat alatt a naponta kétszer apixabant (5 mg-ot vagy 2,5 mg-ot) kapó betegek 24,4%-a (apixaban vs. warfarin) és 9,6%-a (apixaban vs. aszpirin) észlelt mellékhatásokat.

Az apixaban gyakori mellékhatásai voltak az epistaxis, suffusio, haematuria, haematoma, szemvérzés és gastrointestinalis vérzés.

Az apixaban mellett vérzéssel összefüggő mellékhatások teljes előfordulási gyakorisága 24,3% volt az apixaban vs. warfarin vizsgálatban, és 9,6% volt az apixaban vs. aszpirin vizsgálatban (lásd 5.1 pont).

Az apixaban vs. warfarin vizsgálatban az ISTH definíciója szerinti nagyfokú gastrointestinalis vérzések (beleértve a tápcsatorna felső, a tápcsatorna alsó részéről kiinduló, valamint a rectalis vérzést is) előfordulási gyakorisága az apixaban mellett 0,76%/év volt. Az ISTH definíciója szerinti nagyfokú intraocularis vérzés előfordulási gyakorisága az apixaban mellett 0,18%/év volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az 1. táblázat szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja a mellékhatásokat: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Preferált kifejezés		**NVAF**
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Túlérzékenység (beleértve a bőrkiütést, az anaphylaxiás reakciót és az allergiás oedemát is)		Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Agyvérzés, más intracranialis vagy intraspinalis vérzés (beleértve a subduralis haematomát, subarachnoidalis vérzést és spinalis haematomát is)		Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Szemvérzés (beleértve a conjunctiválís vérzést is)		Gyakori
Érbetegségek és tünetek		
Egyéb vérzés, haematoma		Gyakori
Intraabdominalis vérzés		Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Epistaxis		Gyakori
Légúti vérzés (beleértve a pulmonalis alveolaris vérzést, laryngealis vérzést és pharyngealis vérzést is)		Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Gastrointestinalis vérzés (beleértve a haematemesist és melaenát is), rectalis vérzés, ínyvérzés		Gyakori
Aranyeres vérzés, haematochezia, szájüregi vérzés		Nem gyakori
Retroperitonealis vérzés		Ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Haematuria		Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		
Kóros hüvelyi vérzés, urogenitalis vérzés		Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Az alkalmazás helyén jelentkező vérzés		Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Occult vér pozitivitás		Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Suffusio		Gyakori
Traumás vérzés, beavatkozás utáni vérzés, vérzés az incisio helyén		Nem gyakori

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

4.9 Túladagolás

Az ELIQUIS-nek nincs antidotuma. Az apixaban túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzéses szövődmények esetén a kezelést le kell állítani, és ki kell deríteni a vérzés forrását. Mérlegelni kell a megfelelő kezelés, pl. sebészi vérzéscsillapítás vagy friss fagyasztott plazma transzfúziójának elkezdését.

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

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

Ha az életveszélyes vérzés a fenti eljárásokkal nem szüntethető meg, akkor a rekombináns VIIa faktor alkalmazása mérlegelhető. Mindamellett jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabant szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC kód: B01AF02

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

Farmakodinámiás hatások
Az apixaban farmakodinámiás hatásai a hatásmechanizmusával (Xa faktor gátlása) vannak összhangban. A Xa faktor gátlás eredményeképpen az apixaban megnyújtja a véralvadási tesztek eredményeit, így a prothrombin időt (PI), az INR-t és az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTI). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett mérsékeltek és nagy variabilitást mutatnak. Ezek a vizsgálatok nem javasoltak az apixaban farmakodinámiás hatásának értékelésére.

Az apixaban Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A klinikai vizsgálatból származó adatok kizárólag a Rotachrom Heparin kromogén teszt esetén állnak rendelkezésre, és az eredmények az alábbiakban kerülnek ismertetésre. A Xa faktor-ellenes aktivitás szoros és közvetlen lineáris összefüggést mutat az apixaban plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixaban plazma csúcskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixaban plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti lineáris összefüggés az apixaban széles dózistartományában fennáll, és a Rotachrom teszt pontossága is jóval a klinikai laboratóriumi felhasználás elfogadható határain belül van. A Xa faktor-ellenes aktivitásnak az apixaban beadása után megfigyelt dózis- és koncentrációfüggő változásai kifejezettebbek és kevésbé változékonyak, mint a véralvadási vizsgálatok esetén.

A pitvarfibrilláló betegeknél az apixaban naponta kétszer 5 mg adagolása esetén a dinamikus egyensúlyi állapotban várható maximális, illetve legalacsonyabb Xa faktor-ellenes aktivitás sorrendben 2,55 NE/ml (1,36-4,79 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban) és 1,54 NE/ml (0,61-3,43 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban). Az olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akik megfelelnek a naponta kétszer 2,5 mg-ra történő dóziscsökkentés feltételeinek, a várható maximális, illetve

legalacsonyabb anti-FXa-értékek sorrendben 1,84 NE/ml (1,02-3,29 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban) és 1,18 NE/ml (0,51-2,42 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban).

Bár az apixaban-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, a Rotachrom® Xa faktor-ellenes aktivitás-teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segítségül szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túladagoláskor és sürgős műtét esetén.

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

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

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

A vizsgálatban az apixaban a warfarinhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke prevenció (haemorrhagiás vagy ischaemiás) és szisztémás embolizáció elsődleges végpontban (lásd 2. táblázat).

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

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

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

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

A vizsgálatban előforduló általános 1-es típusú hiba kiküszöbölése érdekében a nagyfokú vérzés és összmortalitás legfontosabb másodlagos végpontokat egy előre meghatározott hierarchikus vizsgálati stratégia szerint tesztelték. A nagyfokú vérzés és összmortalitás, mint legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében egyaránt statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeket értek el (lásd 3. táblázat). Az INR monitorozásának javításával az apixaban warfarinhoz viszonyított, az összmortalitás tekintetében megfigyelt előnye eltűnik.

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

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

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

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

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

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

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

AVERROES-VIZSGÁLAT

Az AVERROES-vizsgálatban összesen 5598 olyan beteget, akiket a vizsgálatot végzők nem tartottak alkalmasnak a K-vitamin antagonista-kezelésre, naponta kétszer 5 mg (vagy kiválasztott betegeknél naponta kétszer 2,5 mg [6,4%], lásd 4.2 pont) apixaban- vagy acetilszalicilsav-kezelésre randomizáltak. Az acetilszalicilsavat a vizsgálatot végző megítélése szerint napi egyszeri 81 mg-os (64%), 162 mg-os (26,9%), 243 mg-os (2,1%) vagy 324 mg-os (6,6%) adagban adták. A betegek átlagosan 14 hónapig kapták a vizsgált gyógyszert. Az átlagéletkor 69,9 év, az átlagos $CHADS_2$ pontszám 2,0 volt, és a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke-ja vagy TIA-ja.

Az AVERROES-vizsgálatban a K-vitamin antagonista-kezelésre való alkalmatlanság gyakori okai közé tartozott az INR-értékek kívánt intervallumban való tartásának képtelensége vagy annak valószínűtlensége (42,6%), az, hogy a beteg visszautasította a K-vitamin antagonistával végzett kezelést (37,4%), a $CHADS_2$-pontszám = 1 és az orvos nem javasolta a K-vitamin antagonista-kezelést (21,3%), nem lehetett megbízni abban, hogy a beteg betartja a K-vitamin antagonista mellé kapott gyógyszerelési utasításokat (15,0%), valamint az, hogy a dózis sürgős megváltoztatása esetén nehéz vagy várhatóan nehéz elérni a beteget (11,7%).

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

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

A vizsgálatban az apixaban az acetilszalicilsavhoz képest statisztikailag szignifikánsan jobb volt a stroke (haemorrhagiás, ischaemiás vagy nem meghatározott) vagy szisztémás embolizáció prevenció elsődleges végpontban (lásd 4. táblázat).

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

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

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

A nagyfokú vérzés előfordulási gyakoriságában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az apixaban és az acetilszalicilsav között (lásd 5. táblázat).

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

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

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

Gyermekek
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál halasztást engedélyez az ELIQUIS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vénás és artériás embolia és thrombosis indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
Az apixaban abszolút biohasznosulása 10 mg-os dózisig körülbelül 50%. Az apixaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját (C_{max}) 3 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el. Az étellel együtt

történő bevétel 10 mg-os dózis mellett nem befolyásolja az apixaban AUC- vagy C_{max}-értékeket. Az apixaban étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etnikai hovatartozás és rassz
A fázis I vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixaban farmakokinetikájában a fehér/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afrikai és amerikai alanyok között. Egy apixabant kapó betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei

általánosságban azonosak voltak a fázis I vizsgálat eredményeivel.

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

Filmbevonat:
laktóz-monohidrát
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu-PVC/PVdC buborékcsomagolás. 14, 20, 56, 60, 168 és 200 filmtabletta kartondobozban.

100 × 1 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC/PVdC adagonként perforált buborékcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Olaszország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciai rendszer
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciai rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv
A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciai tervben részletezett farmakovigilanciai tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:
- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy oktatási csomagot biztosít majd az összes olyan orvos számára, aki várhatóan felírja/alkalmazza az Eliquis-t a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél.

Az oktatási csomag célja, hogy növelje az Eliquis-kezelés alatt kialakuló vérzés potenciális kockázatával kapcsolatos ismereteket, valamint az, hogy útmutatást nyújtson arra vonatkozóan, hogy hogyan kell ezt a kockázatot kezelni.
A területükön történő szétosztás előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási csomag, valamint a kommunikációs terv formáját és tartalmát.

Az orvosoknak szóló oktatási csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

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

A gyógyszert felíró orvosoknak szóló útmutató az alábbi, fontos biztonságossági üzeneteket kell tartalmazza:

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

A betegeknek szóló információs kártya az alábbi, fontos biztonságossági üzeneteket kell tartalmazza:

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

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg apixaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/00X

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ELIQUIS 2,5 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólum
Hold szimbólum

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 5 mg filmtabletta
apixaban

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg apixaban filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ELIQUIS 5 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

ELIQUIS 5 mg filmtabletta
apixaban

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap szimbólum
Hold szimbólum

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta
apixaban

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Az apixaban hatóanyagot tartalmazó ELIQUIS a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer az ún. Xa faktor gátlásán keresztül segíti a vérrögképződés megelőzését, ami a véralvadási folyamat egy fontos alkotóeleme.

Az ELIQUIS-t felnőtteknél alkalmazzák:
- csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés (mélyvénás trombózis) megelőzésére. Csípő vagy térdműtét után Önnél nagyobb lehet annak a veszélye, hogy az alsó végtag vénáiban vérrögök alakuljanak ki. Ez a láb fájdalommal járó vagy fájdalmatlan megdagadásával járhat. Ha egy vérrög a lábából a tüdejébe jut, ott gátolhatja a véráramlást, ami mellkasi fájdalommal járó vagy anélküli légszomjat okozhat. Ez az állapot (tüdőembólia) életveszélyes lehet és azonnali orvosi ellátást igényel.

- szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő olyan betegeknél a szívben történő vérrögképződés megelőzésére, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami szélütéshez vezet, vagy más szervekbe is juthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). A szélütés életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.

2. Tudnivalók az ELIQUIS szedése előtt

Ne szedje az ELIQUIS-t, ha:
- **allergiás** az apixabanra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **erősen vérzik.**
- ha a teste **egyik szervében** olyan betegség van (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott** gyomor- vagy bél**fekély**, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**), ami növeli a súlyos vérzés kockázatát.
- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia).
- ha Ön **véralvadásgátló gyógyszereket kap** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelésre vált, vagy egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be**.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bevenné ezt a gyógyszert, ha fennáll Önnél az alábbi állapotok bármelyike:

- **a vérzés fokozott kockázata**, például:
  - **véralvadási zavarok,** beleértve a vérlemezkék csökkent működését eredményező állapotokat
  - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**,
- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezelésben részesül,**
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**
- az ELIQUIS óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **a gerincébe vezetett cső (kanül) esetén vagy ha injekciót (**pl. érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából**) kapott a gerincoszlopába,** kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy a kanül eltávolítása után legalább 5 óra múlva veheti be az ELIQUIS-t.

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

Gyermekek és serdülők
Az ELIQUIS gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az ELIQUIS
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

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

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

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

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az ELIQUIS vérrögképződést gátló hatását:

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

Terhesség és szoptatás

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

Az ELIQUIS terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, nem szedheti az ELIQUIS-t. Ha Ön az ELIQUIS szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa** erről **orvosát**.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az ELIQUIS laktózt (a cukor egy típusát) tartalmaz.

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

3. Hogyan kell szedni az ELIQUIS-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

Adagolás

A javasolt adag naponta kétszer egy tabletta, például egy reggel és egy este. A legjobb kezelési eredmény elérése érdekében a tablettát lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be.

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

Az ELIQUIS-t az alábbi javaslat szerint szedje:

Csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés megelőzésére.
A javasolt adag naponta kétszer egy 2,5 mg-os ELIQUIS tabletta.

Az első tablettát 12 - 24 órával a műtéte után kell bevennie.

Ha Önnek nagyobb **csípőműtéte** volt, akkor a tablettát rendszerint 32 - 38 napig fogja szedni.
Ha Önnek nagyobb **térdműtéte** volt, akkor a tablettát rendszerint 10 - 14 napig fogja szedni.

A szívben történő vérrögképződés megelőzésére szívritmuszavarban szenvedő olyan betegeknél, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van.
A javasolt adag naponta kétszer egy **5 mg**-os ELIQUIS tabletta.

A javasolt adag naponta kétszer egy **2,5 mg**-os ELIQUIS tabletta, ha:
- **súlyosan lecsökkent a veseműködése**,
- **ha az alábbiak közül kettő vagy több igaz Önre:**
  - ha a vérvizsgálati eredményei rossz veseműködésre utalnak (a szérum kreatininszint 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) vagy magasabb),
  - ha Ön 80 éves vagy idősebb,
  - ha a testtömege 60 kg vagy kevesebb.

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

- *ELIQUIS-ről véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
  Hagyja abba az ELIQUIS szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.

- *Véralvadásgátló gyógyszerekről ELIQUIS-re történő átállás*
  Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az ELIQUIS-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.

- *A K-vitamin antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás ELIQUIS-re*
  Hagyja abba a K-vitamin antagonista tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az ELIQUIS-t.

- *ELIQUIS-ről K-vitamin antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*
  Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitamin antagonista tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitamin antagonista tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az ELIQUIS szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az ELIQUIS szedését.

Ha az előírtnál több ELIQUIS-t vett be:

Azonnal tájékoztassa orvosát, ha az előírtnál nagyobb adag ELIQUIS-t vett be! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tabletta!

Ha a javasoltnál több ELIQUIS-t vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a vérzés kockázata. Vérzés esetén sebészeti beavatkozásra vagy vérátömlesztésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni az ELIQUIS-t:

- Vegye be a tablettát, amint eszébe jut,
  - a következő ELIQUIS tablettát vegye be a szokásos időpontban,
  - majd folytassa a tabletta szedését a korábbiak szerint.

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

Ha idő előtt abbahagyja az ELIQUIS szedését

Ne hagyja abba az ELIQUIS szedését anélkül, hogy előtte ezt orvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

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

Az alábbi mellékhatások ismertek, ha az ELIQUIS-t a csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés megelőzésére szedi.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat,
- vérzések, köztük:
  - vér a vizeletben (mely rózsaszínre vagy pirosra színezi a vizeletet),
  - véraláfutások és duzzanatok,
  - hüvelyi vérzés,
- hányinger.

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

- csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögképződést),
- vérzések, köztük:
  - műtét után fellépő vérzés, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladékozó seb),
  - vérzés a gyomorban vagy a belekben, vagy vér a székletben,
  - kimutatható vér a vizeletben,
  - orrvérzés,
- alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat,
- a vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

vérzések, köztük:
- a szemekben,
- a gyomrában, belében vagy sötét/fekete vér a székletben,
- laboratóriumi vizsgálattal kimutatott vér a vizeletben,
- az orrából,
- az ínyéből,
- véraláfutás és duzzanat.

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

vérzések, köztük:
- az agyában vagy a gerincoszlopában,
- a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
- a hasüregében, a végbelében vagy a hüvelyéből,
- élénk/piros vér a székletében,
- bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).

- allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés a tüdejében vagy a torkában,
- a hasürege mögött lévő területre történő vérzés.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell az ELIQUIS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ELIQUIS?
- A készítmény hatóanyaga az apixaban. 2,5 mg apixaban tablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: **vízmentes laktóz**, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát (E470b).
  - Filmbevonat: **laktóz-monohidrát**, hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172).

Milyen az ELIQUIS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Sárga, kerek, egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” jelzéssel ellátott filmtabletta.

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

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH - Nagy-Britannia

A gyártó
Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone

Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol S R.O
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 6074300

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb Sarl
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Nederland
Bristol-Myers Squibb BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: **+421-2-3355 5500**

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ELIQUIS 5 mg filmtabletta
apixaban

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

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

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

Az apixaban hatóanyagot tartalmazó ELIQUIS a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer az ún. Xa faktor gátlásán keresztül segíti a vérrögképződés megelőzését, ami a véralvadási folyamat egy fontos alkotóeleme.

Az ELIQUIS-t felnőtteknél alkalmazzák szívritmuszavarban (pitvarfibrilláció) szenvedő olyan betegeknél a szívben történő vérrögképződés megelőzésére, akiknek legalább egy, további kockázati tényezője is van. A vérrög leszakadhat, és az agyba kerülhet, ami szélütéshez vezet, vagy más szervekbe is juthat, és meggátolhatja annak a szervnek a normális vérellátását (ezt szisztémás embolizációnak is nevezik). A szélütés életveszélyes lehet, és azonnali orvosi kezelést igényel.

2. Tudnivalók az ELIQUIS szedése előtt

Ne szedje az ELIQUIS-t, ha:
- **allergiás** az apixabanra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **erősen vérzik.**
- ha a teste **egyik szervében** olyan betegség van (például **egy aktív vagy nemrégiben lezajlott** gyomor- vagy bél**fekély**, **nemrégiben lezajlott agyvérzés**), ami növeli a súlyos vérzés kockázatát.
- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia).
- ha Ön **véralvadásgátló gyógyszereket kap** (pl. warfarin, rivaroxabán, dabigatrán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelésre vált, vagy egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az ne alvadjon be**.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bevenné ezt a gyógyszert, ha fennáll Önnél az alábbi állapotok bármelyike:
- **a vérzés fokozott kockázata**, például:
  - **véralvadási zavarok,** beleértve a vérlemezkék csökkent működését eredményező állapotokat
  - gyógyszerrel nem beállított, **nagyon magas vérnyomás**,

- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezelésben részesül,**
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**
- az ELIQUIS óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.

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

Gyermekek és serdülők
Az ELIQUIS gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az ELIQUIS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

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

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

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

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az ELIQUIS vérrögképződést gátló hatását:

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

Terhesség és szoptatás

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

Az ELIQUIS terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, nem szedheti az ELIQUIS-t. Ha Ön az ELIQUIS szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa** erről **orvosát**.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az ELIQUIS laktózt (a cukor egy típusát) tartalmaz.
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az ELIQUIS-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

Adagolás

A javasolt adag naponta kétszer egy tabletta, például egy reggel és egy este. A legjobb kezelési eredmény elérése érdekében a tablettát lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be.

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

A javasolt adag naponta kétszer egy **5 mg**-os ELIQUIS tabletta.

A javasolt adag naponta kétszer egy **2,5 mg**-os ELIQUIS tabletta, ha:

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

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

- *ELIQUIS-ről véralvadásgátló gyógyszerekre történő átállás*
  Hagyja abba az ELIQUIS szedését. Akkor kezdje el a véralvadásgátló gyógyszerrel (például heparinnal) a kezelést, amikor a következő tablettát be kellene vennie.

- *Véralvadásgátló gyógyszerekről ELIQUIS-re történő átállás*
  Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszerek szedését. Akkor kezdje el az ELIQUIS-kezelést, amikor a véralvadásgátló gyógyszer következő adagja esedékes lenne, majd folytassa azt a szokásos módon.

- *A K-vitamin antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás ELIQUIS-re*
  Hagyja abba a K-vitamin antagonista tartalmú gyógyszer szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni az ELIQUIS-t.

- *ELIQUIS-ről K-vitamin antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésre (pl. warfarin) történő átállás*
- Ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy egy K-vitamin antagonista tartalmú gyógyszert kell elkezdenie szedni, akkor a K-vitamin antagonista tartalmú gyógyszer első adagja után is még legalább 2 napig folytassa az ELIQUIS szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor hagyja abba az ELIQUIS szedését.

Ha az előírtnál több ELIQUIS-t vett be:

Azonnal tájékoztassa orvosát, ha az előírtnál nagyobb adag ELIQUIS-t vett be! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tabletta!

Ha a javasoltnál több ELIQUIS-t vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a vérzés kockázata. Vérzés esetén sebészeti beavatkozásra vagy vérátömlesztésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni az ELIQUIS-t:

- Vegye be a tablettát, amint eszébe jut,
  - a következő ELIQUIS tablettát vegye be a szokásos időpontban,
  - majd folytassa a tabletta szedését a korábbiak szerint.

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

Ha idő előtt abbahagyja az ELIQUIS szedését

Ne hagyja abba az ELIQUIS szedését anélkül, hogy előtte ezt orvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

vérzések, köztük:
- a szemekben,
- a gyomrában, belében vagy sötét/fekete vér a székletben,
- laboratóriumi vizsgálattal kimutatott vér a vizeletben,
- az orrából,
- az ínyéből,
- véraláfutás és duzzanat.

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

vérzések, köztük:
- az agyában vagy a gerincoszlopában,
- a szájában vagy köhögés után vér van a köpetében,
- a hasüregében, a végbelében vagy a hüvelyéből,
- élénk/piros vér a székletében,
- bármilyen műtét után megjelenő vérzés, beleértve a véraláfutást és a duzzanatot, a műtéti sebből/metszésből vagy az injekció beadási helyéről szivárgó vért vagy folyadékot (sebváladékozás).

- allergiás reakciók (túlérzékenység), amelyek az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását és nehézlégzést okozhatnak. **Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyiket észleli.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés a tüdejében vagy a torkában,
- a hasürege mögött lévő területre történő vérzés.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell az ELIQUIS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ELIQUIS?

- A készítmény hatóanyaga az apixaban. 5 mg apixaban tablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: **vízmentes laktóz**, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát (E470b).
  - Filmbevonat: **laktóz-monohidrát**, hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, vörös vas-oxid (E172).

Milyen az ELIQUIS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Rózsaszín, ovális, egyik oldalán „894”, másik oldalán „5” jelzéssel ellátott filmtabletta.

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

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH - Nagy-Britannia

A gyártó
Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol S R.O
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 6074300

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb Sarl
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Nederland
Bristol-Myers Squibb BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: **+421-2-3355 5500**

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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