

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat a 2,5 mg conține lactoză 51 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate rotunde (diametrul de 6 mm), de culoare galbenă, marcate cu 893 pe o parte și cu 2½ pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II).

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la pacienții cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic).

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea ETV (pETV): intervenția chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului la adulți

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 12 până la 24 ore după intervenția chirurgicală.

Medicii trebuie să aibă în vedere beneficiile potențiale ale anticoagulării precoce pentru profilaxia ETV, dar și riscul de sângerare postoperatorie atunci când se ia decizia asupra momentului de administrare a medicamentului în cadrul acestui interval de timp.

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului

Durata recomandată a tratamentului este de 32 până la 38 zile.

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului

Durata recomandată a tratamentului este de 10 până la 14 zile.

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)

Doza recomandată de apixaban este de 5 mg, administrată oral de două ori pe zi.

Reducerea dozei

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu FANV și cu cel puțin două din următoarele caracteristici: vârsta ≥ 80 ani, greutatea corporală ≤ 60 kg sau creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l).

Tratamentul trebuie continuat pe termen îndelungat.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la adulți

Doza recomandată de apixaban pentru tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg pe cale orală de două ori pe zi. Conform ghidurilor medicale în vigoare, tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă în vedere factorii de risc temporari (cum sunt intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare).

Doza recomandată de apixaban pentru prevenirea TVP și a EP recurente este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi. În cazul în care este indicată prevenirea TVP și a EP recurente, administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi trebuie începută după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu apixaban 5 mg de două ori pe zi sau cu un alt anticoagulant, așa cum se indică în tabelul 1 de mai jos (vezi și pct. 5.1).

Tabelul 1: Schemă terapeutică recomandată (tETV)

	Mod de administrare	Doza zilnică maximă
Tratamentul TVP sau al EP	10 mg de două ori pe zi în primele 7 zile	20 mg
	ulterior 5 mg de două ori pe zi	10 mg
Prevenirea TVP și/sau a EP recurente după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni pentru TVP sau EP	2,5 mg de două ori pe zi	5 mg

Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți de la vârsta de 28 de zile până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți se bazează pe o dozare în trepte în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 35 kilograme (kg) este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandare privind dozele pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg

	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
Greutatea corporală (kg)	Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
≥ 35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Pentru copiii și adolescenții cu greutatea < 35 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Eliquis granule ambalate în capsule care trebuie deschise și Eliquis granule drajefiate în plicuri.

Pe baza ghidurilor de tratament pentru TEV la copii și adolescenți, întreaga durată a tratamentului trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Omiterea administrării unei doze la adulți și la copii și adolescenți

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat ce este observată și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată doar în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea dozelor regulate de două ori pe zi în ziua următoare, așa cum este recomandat.

Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulate parenterale la Eliquis (și *viceversa*) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis, trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Eliquis atunci când valoarea INR (international normalized ratio) este < 2 .

Schimbarea tratamentului de la Eliquis la AVK

La trecerea pacienților de la tratamentul cu Eliquis la tratamentul cu AVK, administrarea Eliquis trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Eliquis și cu AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză programată de Eliquis. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Eliquis și cu AVK trebuie continuată până când valoarea INR este ≥ 2 .

Vârstnici

pETV și tETV – Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi *Reducerea dozei* la începutul pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pacienți adulți

La pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarele recomandări:

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor (vezi mai sus subtitlul referitor la Reducerea dozelor). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.4 și 5.2):

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor de la adulți și datelor limitate de la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.2), nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu se recomandă pacienților copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Eliquis este contraindicat la pacienții adulți cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT)/aspartat aminotransferază (AST) $> 2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Eliquis trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Eliquis, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală

pETV și tETV – Nu este necesară ajustarea dozelor la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi *Reducerea dozei* la începutul pct. 4.2).

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă, cu creștere în trepte în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Pacienți supuși ablației prin cateter (FANV)

Pacienții pot continua tratamentul cu apixaban în timp ce sunt supuși ablației prin cateter (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Pacienți supuși cardioversiei

Tratamentul cu apixaban poate fi început sau continuat la pacienții adulți cu FANV care pot necesita cardioversie.

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb la nivelul atriului stâng, utilizând o abordare ghidată imagistic (de exemplu, ecocardiografie transesofagiană (TEE) sau scanare prin tomografie computerizată (CT)) înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale stabilite.

Pentru pacienții care încep tratamentul cu apixaban, trebuie administrată doza de 5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1). Schema terapeutică trebuie redusă prin administrarea dozei de 2,5 mg apixaban, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*).

Dacă este necesară cardioversia înainte să poată fi administrate 5 doze de apixaban, trebuie administrată o doză de încărcare de 10 mg, urmată de administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi. Schema terapeutică trebuie redusă prin administrarea unei doze de încărcare de 5 mg, urmată de administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi punctele de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*). Administrarea dozei de încărcare trebuie făcută cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie (vezi pct. 5.1).

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei, înainte de cardioversie trebuie căutată confirmarea faptului că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile despre începerea și durata tratamentului trebuie să aibă în vedere recomandările stabilite din ghidul pentru tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

Pacienți cu FANV și sindrom coronarian acut (SCA) și/sau intervenție coronariană percutană (ICP)

Există o experiență limitată de tratament cu apixaban în doza recomandată pentru pacienții cu FANV atunci când este utilizat în asociere cu medicamente antitrombotice la pacienți cu SCA și/sau supuși ICP după ce se obține hemostaza (vezi pct. 4.4, 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta între 28 de zile și sub 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent. Nu sunt disponibile date la nou-născuți și pentru alte indicații (vezi și pct. 5.1). Prin urmare, Eliquis nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite pentru indicația de prevenire a tromboembolismului. Datele disponibile în prezent despre prevenirea tromboembolismului sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare la adulți și la copii și adolescenți

Administrare orală

Eliquis trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5%, în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală (vezi pct. 5.2). Alternativ, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și

dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Eliquis zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme cerebrale sau medulare recente, intervenție chirurgicală la nivelul creierului recentă, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare intramedulare sau intracerebrale majore.
- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran etexilat, etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2), în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau atunci când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de hemoragie

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau apixaban trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Este recomandat să fie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Administrarea apixaban trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (vezi pct. 5.1).

Este disponibil un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban pentru adulți. Totuși, siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la copii (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC) sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică pentru utilizarea produselor PCC cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la pacienții copii și adolescenți și adulți cărora li s-a administrat apixaban.

Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antitrombotice crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Este necesară prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic.

După o intervenție chirurgicală, nu se recomandă administrarea concomitentă cu apixaban a altor inhibitori ai agregării plachetare (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu fibrilație atrială și afecțiuni care necesită tratament antiplachetar unic sau dublu, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale, comparativ cu riscurile potențiale, înainte de asocierea acestui tratament cu apixaban.

Într-un studiu clinic la pacienți adulți cu fibrilație atrială, utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic (AAS) a crescut riscul de sângerare majoră la apixaban de la 1,8% pe an la 3,4% pe an și a crescut riscul de sângerare la warfarină de la 2,7% pe an la 4,6% pe an. În acest studiu clinic, a fost înregistrată o utilizare limitată (2,1%) a tratamentului antiplachetar dublu concomitent (vezi pct. 5.1).

Un studiu clinic a înrolat pacienți cu fibrilație atrială cu SCA și/sau supuși ICP și cu o perioadă planificată de tratament cu un inhibitor P2Y₁₂, cu sau fără terapie cu AAS și anticoagulant pe cale orală (fie apixaban sau AVK) timp de 6 luni. Utilizarea concomitentă de AAS a crescut riscul de sângerare majoră conform ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau CRNM (sângerare cu relevanță clinică care nu este majoră – clinically relevant non-major) la subiecții tratați cu apixaban de la 16,4% pe an la 33,1% pe an (vezi pct. 5.1).

Într-un studiu clinic la pacienți cu risc crescut post sindrom coronarian acut fără fibrilație atrială, caracterizați prin multiple comorbidități cardiace și non-cardiace, care au fost tratați cu AAS sau o asociere de AAS și clopidogrel, a fost raportată o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră conform ISTH în cazul apixaban (5,13% pe an) comparativ cu placebo (2,04% pe an).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Utilizarea medicamentelor trombolitice în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut

Există o experiență foarte limitată legată de utilizarea medicamentelor trombolitice în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut la pacienții la care s-a administrat apixaban (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu proteze valvulare cardiace

Siguranța și eficacitatea apixaban la pacienții cu proteze valvulare cardiace, cu sau fără fibrilație atrială, nu au fost studiate. Prin urmare, utilizarea apixaban nu este recomandată în aceste situații.

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu se recomandă utilizarea de apixaban.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt cu teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 48 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau înainte de proceduri invazive cu risc de sângerare moderat sau crescut. Acestea includ intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângeri semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil.

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de proceduri invazive cu risc scăzut de sângerare. Acestea includ intervențiile în care este de așteptat ca orice sângerare care apare să fie minimă, să nu fie critică din punct de vedere al localizării sau să fie ușor de controlat.

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul crescut de sângerare. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

Administrarea apixaban trebuie reluată cât mai repede posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală atunci când situația clinică permite acest lucru și când a fost stabilită o hemostază adecvată (pentru cardioversie, vezi pct. 4.2).

Pentru pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială, tratamentul cu apixaban nu trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.2, 4.3, și 4.5).

Întreruperea temporară

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixaban, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive plasează pacienții la risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterul epidural sau intratecal trebuie îndepărtat cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi de asemenea crescut de puncțiile epidurale sau spinale traumatizante sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare. Înaintea puncției spinale/epidurale, medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sau la cei care urmează să utilizeze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban și montarea cateterelor intratecale sau epidurale. În cazul în care există o asemenea necesitate și în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale apixaban, trebuie să existe un interval de 20-30 ore (de exemplu de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de apixaban și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi administrată la cel puțin 5 ore după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor medicamentelor anticoagulante noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, este recomandată precauție maximă atunci când apixaban se utilizează în prezența acestuia.

Nu sunt disponibile date cu privire la momentul plasării sau al îndepărtării cateterului neuraxial la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea apixaban și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune de scurtă durată.

Pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau

embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea apixaban nu au fost stabilite în aceste contexte clinice.

Pacienți cu neoplasm malign în evoluție

Pacienți cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolie venoasă, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri (vezi și pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienți adulți

Datele clinice limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) concentrațiile plasmatice ale apixaban sunt crescute, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) și pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă și prin urmare nu trebuie să li se administreze apixaban (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Vârstnici

Vârsta înaintată poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

De asemenea, administrarea concomitentă de apixaban și AAS trebuie utilizată cu precauție din cauza riscului potențial mai mare de sângerare.

Greutate corporală

La adulți, greutatea corporală scăzută (< 60 kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Apixaban este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu concentrații mari ale enzimelor hepatice ALT/AST $> 2 \times$ LSVN sau valorile bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. De aceea, apixaban trebuie utilizat cu precauție

la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Înainte de inițierea administrării apixaban, trebuie efectuată testarea funcției hepatice.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Interacțiuni cu inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și ai glicoproteinei P (gp-P)

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste medicamente pot crește de 2 ori expunerea la apixaban (vezi pct. 4.5) sau mai mult de 2 ori în prezența factorilor adiționali care cresc expunerea la apixaban (de exemplu insuficiența renală severă).

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4, cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Utilizarea concomitentă a apixaban cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la apixaban. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu fibrilație atrială, au fost observate eficacitate scăzută și un risc mai mare de sângerare la administrarea apixaban concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, comparativ cu utilizarea apixaban în monoterapie.

La pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.5):

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente, apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru tratamentul TVP și tratamentul EP, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inductori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

Apixaban nu a fost studiat în studii clinice la pacienți cu intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold pentru a se putea evalua eficacitatea și siguranța la acești pacienți. Ca urmare, nu este recomandat acestor pacienți.

Parametrii de laborator

Testele de coagulare [de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)] sunt afectate, așa cum este de așteptat, ca urmare a mecanismului de acțiune al apixaban. Modificările observate ale acestor teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

Informații despre excipienți

Eliquis conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic atât al CYP3A4 cât și al gp-P, a determinat o creștere de 2 ori a valorii medii a ASC și de 1,6 ori a valorii medii a C_{max} pentru apixaban.

Nu este recomandată utilizarea apixaban la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu, amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină, verapamil) să determine în măsură mai mică creșterea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când acesta este administrat concomitent cu medicamente care nu sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P. De exemplu, administrarea de diltiazem (360 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor slab al gp-P, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,3 ori a C_{max} pentru apixaban. Administrarea de naproxen (500 mg doză unică), un inhibitor al gp-P, dar nu și al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Administrarea de claritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al gp-P și un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,6 ori, respectiv de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban.

Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4 și al gp-P, a determinat o scădere cu aproximativ 54% și, respectiv, cu 42% a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Utilizarea apixaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozelor de apixaban atunci când este administrat concomitent cu asemenea medicamente; totuși, la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea ETV în intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente.

Apixaban nu este recomandat pentru tratamentul TVP și al EP la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante, inhibitori ai agregării plachetare, ISRS/IRSN și AINS

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF se administrează în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

După administrarea de enoxaparină (40 mg în doză unică) în asociere cu apixaban (5 mg în doză unică) a fost observat un efect aditiv al activității anti-factor Xa.

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu AAS 325 mg o dată pe zi.

În studiile de fază I, administrarea apixaban în asociere cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) sau cu combinația de clopidogrel 75 mg și AAS 162 mg o dată pe zi sau cu prasugrel (doză de 60 mg, urmată de doza de 10 mg o dată pe zi) nu a evidențiat o creștere relevantă a timpului de sângerare sau inhibarea suplimentară a agregării trombocitare, comparativ cu administrarea medicamentelor antitrombocitare fără apixaban. Creșterea valorilor testelor de coagulare (TP, INR și aPTT) a fost concordantă cu efectele apixaban administrat în monoterapie.

Administrarea de naproxen (500 mg), un inhibitor al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Corespunzător, în cazul apixaban au fost observate creșteri ale valorilor testelor de coagulare. Nu au fost observate modificări ale efectului naproxen asupra agregării plachetare induse pe calea acidului arahidonic și nu a fost observată o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă a apixaban și naproxen.

În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antitrombocitare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență concomitent cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori P2Y12, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu apixaban (vezi pct. 4.4).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Alte tratamente concomitente

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative clinic atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu atenolol sau famotidină. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu atenolol 100 mg nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii apixaban. În urma administrării în asociere a celor două medicamente, valorile medii ale ASC și C_{max} au fost cu 15% și respectiv cu 18% mai mici decât în cazul administrării doar a apixaban. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu famotidină 40 mg nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru apixaban.

Efectul apixaban asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* cu apixaban au demonstrat că nu există efect inhibitor asupra activității CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 sau CYP3A4 ($CI_{50} > 45 \mu M$) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 ($CI_{50} > 20 \mu M$), la concentrații care sunt semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la pacienți. Apixaban nu a avut efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 la concentrații de până la $20 \mu M$. Ca urmare, nu este de așteptat ca apixaban să modifice eliminarea prin metabolizare a medicamentelor administrate concomitent și care sunt metabolizate de către aceste enzime. Apixaban nu este un inhibitor semnificativ al gp-P.

În studii efectuate la voluntari sănătoși, așa cum este descris mai jos, apixaban nu a modificat semnificativ farmacocinetica digoxinei, naproxenului sau a atenololului.

Digoxin

Administrarea concomitentă a apixaban (20 mg o dată pe zi) și a digoxinei (0,25 mg o dată pe zi), un substrat al gp-P, nu a modificat ASC sau C_{max} pentru digoxin. Ca urmare, apixaban nu a inhibat

transportul substratului mediat de către gp-P.

Naproxen

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de naproxen (500 mg), un AINS utilizat frecvent, nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru naproxen.

Atenolol

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de atenolol (100 mg), un betablocant utilizat frecvent, nu a modificat farmacocinetica atenololului.

Cărbune activat

Administrarea de cărbune activat reduce expunerea la apixaban (vezi pct. 4.9).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

Datele de interacțiune menționate mai sus au fost obținute la adulți, iar atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile la animale nu au arătat efecte adverse directe sau indirecte referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea apixaban în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apixaban sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele disponibile din studiile la animale au demonstrat excreția apixaban în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc asupra sugarilor.

Trebuie luată decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/să nu se înceapă tratamentul cu apixaban, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile cu apixaban administrat la animale au demonstrat că nu există niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eliquis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La adulți, siguranța utilizării apixaban a fost investigată în 7 studii clinice de fază III care au înrolat peste 21000 pacienți: peste 5000 pacienți în studiile privind pETV, peste 11000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4000 pacienți în studiile privind tratamentul ETV (tETV), pentru o expunere totală medie de 20 zile, 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele (vezi tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și categoriile de frecvență în funcție de indicație).

În studiile privind pETV, în total, 11% dintre pacienții tratați cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse. Incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 10% în studiile care au comparat apixaban cu enoxaparină.

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

În studiile privind tETV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 15,6% în studiul care a comparat apixaban cu enoxaparină/warfarină și de 13,3% în studiul care a comparat apixaban cu placebo (vezi pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 3, sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) la adulți pentru pETV, FANV și tETV și la copii și adolescenți cu vârsta între 28 de zile și < 18 ani pentru TEV și prevenirea TEV recurent.

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în Tabelul 3 pentru copii și adolescenți sunt derivate din studiul CV185325, în care aceștia au primit apixaban pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Tabelul 3: Reacțiile adverse sub formă de tabel

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente [‡]
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*	Frecvente

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Hemoragie cerebrală†	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>				
Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)	Rare	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>				
Hemoragii, hematoame	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială legată de efectuarea unei proceduri)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie intraabdominală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
Epistaxis	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hemoptizie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragii la nivelul căilor respiratorii	Cu frecvență necunoscută	Rare	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie hemoroidală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie bucală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Rare	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie retroperitoneală	Cu frecvență necunoscută	Rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Valori anormale ale testelor funcției hepatice, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, valori serice crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale bilirubinemiei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Valori serice crescute ale gama-glutamilttransferazei	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
Erupție cutanată tranzitorie	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Eritem polimorf	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
Hemoragie la nivel muscular	Rare	Rare	- Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
Hematurie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Nefropatie legată de anticoagulante	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	- Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente [§]
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
Sângerare la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>				
Testul sângerării oculte pozitiv	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>				

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Contuzie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie traumatică	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

*Nu au existat cazuri de prurit generalizat în studiul clinic CV185057 (prevenirea pe termen lung a ETV).

† Termenul „hemoragie cerebrală” cuprinde toate hemoragiile intracraniene sau intraspinale (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacția anafilactică, hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

§ Include sângerări menstruale abundente, sângerări intermenstruale și hemoragii vaginale.

Utilizarea apixaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau evidente la nivelul oricărui țesut sau organ, care pot determina anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea acestora pot fi diferite, în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerărilor (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța apixaban a fost investigată în cadrul unui studiu clinic de fază I și a 3 studii clinice de fază II/III, incluzând 970 de pacienți. Dintre aceștia, 568 au primit una sau mai multe doze de apixaban pentru o expunere totală medie de 1, 24, 331 și, respectiv, 80 de zile (vezi pct. 5.1). Pacienții au primit doze ajustate în funcție de greutate ale unei forme farmaceutice de apixaban adecvate vârstei.

În general, profilul de siguranță al apixaban la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și <18 ani a fost similar cu cel de la adulți și a fost, în general, constant la diferitele grupe de vârstă ale pacienților copii și adolescenți.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la copii și adolescenți au fost epistaxisul și hemoragia vaginală anormală (vezi Tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și frecvența acestora în funcție de indicație).

La copii și adolescenți, epistaxisul (foarte frecvent), hemoragia vaginală anormală (foarte frecvent), hipersensibilitatea și anafilaxia (frecvent), pruritul (frecvent), hipotensiunea arterială (frecvent), hematochezia (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecia (frecvent) și hemoragia postprocedurală (frecvent) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca la copiii și adolescenții din brațul cu îngrijire standard; singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca frecventă în cadrul brațului cu îngrijire standard. În toate cazurile cu excepția unuia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la copiii și adolescenții care au primit chimioterapie concomitentă pentru o afecțiune malignă subiacentă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice controlate, administrarea orală de apixaban la subiecți adulți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg de două ori pe zi timp de 7 zile sau 50 mg o dată pe zi timp de 3 zile) nu a avut reacții adverse clinic relevante.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ASC pentru apixaban cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut impact asupra C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al apixaban a scăzut de la 13,4 ore la administrarea izolată a apixaban la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore la administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în abordarea terapeutică a supradozajului cu apixaban sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

Hemodializa a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la subiecții adulți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), atunci când s-a administrat oral o singură doză de apixaban 5 mg. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil pentru adulți un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (andexanet alfa) (vezi pct. 4.4). Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți tratați cu apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu a fost stabilit la copii și adolescenți un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere și transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerare majoră, trebuie luată în considerare consultația efectuată de către un medic specialist cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF02

Mecanism de acțiune

Apixaban este un inhibitor puternic, cu administrare orală, reversibil, direct și înalt selectiv, al factorului Xa. Pentru acțiunea sa antitrombotică nu este necesară interacțiunea cu antitrombina III. Apixaban inhibă factorul Xa atât în formă liberă, cât și în cea de la nivelul trombilor, precum și activitatea protrombinazei. Apixaban nu are efecte directe asupra agregării plachetare, dar inhibă în mod indirect agregarea plachetară indusă de trombină. Prin inhibarea factorului Xa, apixaban previne atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Studiile preclinice cu apixaban la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică de prevenire a trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale apixaban reflectă mecanismul său de acțiune (inhibarea FXa). Ca urmare a inhibării FXa, apixaban modifică testele de coagulare, de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT). La adulți, modificările observate ale acestor teste de coagulare la dozele terapeutice așteptate sunt mici și au o mare variabilitate. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixaban. La testul de generare a trombinei, apixaban a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Apixaban are și activitate anti-factor Xa, evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-factor Xa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice efectuate la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogen Rotachrom® pentru heparină. Activitatea anti-factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate, cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru apixaban. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa este aproximativ liniară într-un interval larg de valori de doze de apixaban. Rezultatele studiilor cu apixaban la copii și adolescenți indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și AXA este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

Tabelul 4 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație la adulți. La pacienții tratați cu apixaban pentru prevenirea ETV după intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,6 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și al EP sau prevenirea TVP și a EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime.

Tabelul 4: Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa

Tabelul 4. Expanzia estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa				
	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban activitate maximă anti-factor Xa (UI/ml)	Apixaban activitate minimă anti-factor Xa (UI/ml)
	Mediana [a 5-a; a 95-a percentilă]			
Prevenirea ETV: intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului				
2,5 mg de două ori pe zi	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV				
2,5 mg de două ori pe zi*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg de două ori pe zi	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)				
2,5 mg de două ori pe zi	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg de două ori pe zi	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg de două ori pe zi	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Doza ajustată în funcție de 2 din 3 criterii de reducere a dozei la populația din studiul ARISTOTLE.

Chiar dacă tratamentul cu apixaban nu impune monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în cazuri excepționale în care cunoașterea expunerii la apixaban poate ajuta la luarea unei decizii clinice informate, de exemplu în cazuri de supradozaj și intervenții chirurgicale de urgență.

Copii și adolescenți

Studiile cu apixaban la copii și adolescenți au utilizat testul STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. Rezultatele acestor studii indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și activitatea anti-Factor Xa (AXA) este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 9 până la ≥ 35 kg în studiul CV185155, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 2,5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185362, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185325, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) $C_{\min ss}$ și $C_{\max ss}$ de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

Expunerea prevăzută în starea de echilibru și activitatea anti-Factor Xa pentru studiile la copii și adolescenți au sugerat că fluctuația de la maxim la minim la starea de echilibru a concentrațiilor apixaban și a nivelurilor AXA au fost de aproximativ 3 ori (min, max: 2,65-3,22) în populația generală.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea ETV (pETV): intervenția chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului

Studiile clinice cu apixaban au fost proiectate pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban pentru prevenirea ETV la o gamă largă de pacienți adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului. Un număr total de 8464 pacienți au fost randomizați în două studii pivot, dublu-orb, multinaționale care au comparat administrarea orală de apixaban 2,5 mg de două ori pe zi (4236 pacienți) cu administrarea de enoxaparină 40 mg o dată pe zi (4228 pacienți). Din acest număr total, 1262 pacienți (618 în grupul apixaban) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult, 1004 pacienți (499 din grupul de tratament cu apixaban) aveau greutate corporală scăzută (≤ 60 kg), 1495 pacienți (743 din grupul de tratament cu apixaban) aveau $IMC \geq 33$ kg/m² și 415 pacienți (203 din grupul apixaban) aveau insuficiență renală moderată.

Studiul ADVANCE-3 a inclus 5407 pacienți care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de șold, iar studiul ADVANCE-2 a inclus 3057 pacienți care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de genunchi. Pacienților li s-a administrat fie apixaban 2,5 mg pe cale orală de două ori pe zi, fie enoxaparină 40 mg administrată subcutanat o dată pe zi. Prima doză de apixaban a fost administrată la 12 până la 24 ore post-operator, în timp ce enoxaparina a fost administrată cu 9-15 ore pre-operator. Atât apixaban cât și enoxaparina au fost administrate timp de 32-38 zile în studiul ADVANCE-3, respectiv 10-14 zile în studiul ADVANCE-2.

Din datele de istoric medical al populației de studiu din ADVANCE-3 și ADVANCE-2 (8464 pacienți), 46% aveau hipertensiune arterială, 10% aveau hiperlipidemie, 9% aveau diabet zaharat și 8% aveau o boală arterială coronariană.

În comparație cu enoxaparina, apixaban a demonstrat o reducere superioară statistic a evenimentelor din cadrul criteriului principal de evaluare, cuprinzând toate ETV/toate cauzele de deces, precum și a celor din cadrul criteriului principal de evaluare cu privire la ETV majore, cuprinzând tromboza venoasă profundă (TVP), embolia pulmonară (EP) fără evoluție letală și deces asociat cu ETV, în intervențiile chirurgicale de artroplastie a șoldului și a genunchiului (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din studiile pivot de fază III

Studiu	ADVANCE-3 (şold)			ADVANCE-2 (genunchi)		
Tratament Doze	Apixaban 2,5 mg p.o. de două ori pe zi	Enoxaparină 40 mg s.c. o dată pe zi	Valoarea p	Apixaban 2,5 mg p.o. de două ori pe zi	Enoxaparină 40 mg s.c. o dată pe zi	Valoarea p
Durata tratamentului	35 ± 3 z	35 ± 3 z		12 ± 2 z	12 ± 2 z	
ETV totale/deces de orice cauză						
Număr de evenimente/total subiecţi	27/1949	74/1917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Frecvenţă eveniment	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Risc relativ Î 95%	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
ETV majore						
Număr de evenimente/total subiecţi	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199 2,17%	0,0373
Frecvenţă eveniment	0,45%	1,14%		1,09%		
Risc relativ Î 95%	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Criteriile de evaluare a siguranței cu privire la sângerările majore, criteriul compus din sângerările majore și CRNM și toate sângerările, au prezentat incidență comparabilă la pacienții cărora li s-a administrat apixaban 2,5 mg, comparativ cu cei la care s-a administrat enoxaparină 40 mg (vezi tabelul 6). Criteriul referitor la toate sângerările a inclus sângerările de la locul intervenției chirurgicale.

Tabelul 6: Rezultatele privind sângerările din studiile pivot de fază III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg p.o. de două ori pe zi 35 ± 3 z	Enoxaparină 40 mg s.c. o dată pe zi 35 ± 3 z	Apixaban 2,5 mg p.o. de două ori pe zi 12 ± 2 z	Enoxaparină 40 mg s.c. o dată pe zi 12 ± 2 z
Total pacienți tratați	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
În timpul tratamentului¹				
Majore	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Letale	0	0	0	0
Majore + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Toate	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Perioada de tratament postoperator²				
Majore	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Letale	0	0	0	0
Majore + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Toate	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Criteriul referitor la toate sângerările a inclus sângerările de la locul intervenției chirurgicale.

¹ Include evenimente apărute după prima doză de enoxaparină (preoperator)

² Include evenimente apărute după prima doză de apixaban (postoperator)

Incidențele generale ale reacțiilor adverse constând în sângerări, anemie și modificări ale valorilor serice ale transaminazelor (de exemplu, concentrațiile ALT) din studiile de fază II și fază III, în intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și genunchiului, au fost numeric mai mici în rândul pacienților tratați cu apixaban, față de cei tratați cu enoxaparină.

În intervențiile chirurgicale de artroplastie a genunchiului, pe parcursul perioadei destinate de tratament, în grupul tratat cu apixaban au fost diagnosticate 4 cazuri de EP, iar în grupul tratat cu

enoxaparină nu au fost diagnosticate asemenea cazuri. Nu există o explicație a acestui număr mai mare de EP.

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)

Un total de 23799 pacienți adulți au fost randomizați în studiile clinice (ARISTOTLE: apixaban comparativ cu warfarină, AVERROES: apixaban comparativ cu AAS), incluzând 11927 randomizați pentru apixaban. Studiile au fost concepute pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori suplimentari de risc, cum sunt:

- accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente
- vârstă ≥ 75 ani
- hipertensiune arterială
- diabet zaharat
- insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II)

Studiul ARISTOTLE

În studiul ARISTOTLE, au fost randomizați în total 18201 pacienți adulți pentru tratament dublu-orb cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [4,7%], vezi pct. 4.2) sau cu warfarină (INR țintă în intervalul 2,0-3,0), iar pacienții au fost expuși la substanța activă de studiu pentru o perioadă medie de 20 luni. Vârsta medie a fost de 69,1 ani, valoarea medie a scorului CHADS₂ a fost de 2,1 și 18,9% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

În cadrul studiului, apixaban a prezentat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic sau ischemic) și a emboliei sistemice (vezi tabelul 7), comparativ cu warfarina.

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/an)	Warfarină N=9081 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragic	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolie sistemică	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

În cazul pacienților randomizați pentru tratamentul cu warfarină, proporția mediană a perioadei de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR - time in therapeutic range) (INR 2-3) a fost de 66%.

Apixaban a determinat o scădere a incidenței accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice comparativ cu warfarina la diferite niveluri ale centrului TTR; în cadrul celei mai mari quartile aferente TTR în funcție de centru, riscul relativ pentru apixaban comparativ cu warfarină a fost de 0,73 (Î 95%, 0,38-1,40).

Criteriile cheie de evaluare secundare privind sângerarea majoră și decesul de orice cauză au fost testate printr-o strategie de testare ierarhică pre-specificată pentru a controla erorile generale de tip 1 din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie privind cele două sângerări majore și decesul de orice cauză (vezi tabelul 8). Odată cu îmbunătățirea monitorizării INR, beneficiile observate pentru apixaban comparativ cu warfarina privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

Tabelul 8: Criteriile secundare de evaluare la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/an)	Warfarină N = 9052 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Rezultatele privind sângerarea				
Majoră*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Letală	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniană	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majoră + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Toate	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Alte criterii				
Deces de orice cauză	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarct miocardic	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Sângerare majoră definită conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

† Relevant clinic, non-major

Rata generală de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse în studiul ARISTOTLE a fost de 1,8% pentru apixaban și de 2,6% pentru warfarină.

Rezultatele eficacității în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS₂, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat, au fost concordante cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

Incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform ISTH (inclusiv sângerările digestive superioare, sângerările digestive inferioare și sângerările rectale) a fost de 0,76%/an cu apixaban și de 0,86%/an cu warfarină.

Rezultatele privind sângerările majore din subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS₂, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat au fost concordante cu rezultatele pentru populația generală din acest studiu.

Studiul AVERROES

În studiul AVERROES, un total de 5598 pacienți adulți, considerați de către investigatori că nu sunt candidați pentru tratamentul cu AVK, au fost randomizați pentru tratament cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [6,4%], vezi pct. 4.2) sau AAS. AAS a fost administrat în doză zilnică unică de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) sau 324 mg (6,6%), la alegerea investigatorului. Pacienții au fost expuși la substanța activă din studiu pentru o perioadă medie de 14 luni. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, scorul CHADS₂ mediu a fost de 2,0, iar 13,6% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

Motivele frecvente pentru ca un pacient să nu fie candidat la tratamentul cu AVK în studiul AVERROES au cuprins: incapacitatea/probabilitatea scăzută de a obține un INR care să se încadreze în intervalele recomandate (42,6%), refuzul pacienților de a fi tratați cu AVK (37,4%), scorul CHADS₂ = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de complianță a pacientului cu privire la respectarea instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate așteptată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

AVERROES a fost încheiat precoce pe baza recomandării Comitetului Independent de Monitorizare a Datelor din cauza dovezilor clare cu privire la scăderea incidenței accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice, cu un profil de siguranță acceptabil.

Rata generală de întrerupere din cauza reacțiilor adverse în studiul AVERROES a fost de 1,5% pentru apixaban și de 1,3% pentru AAS.

În cadrul studiului, apixaban a prezentat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic, ischemic sau nespecificat) sau a emboliei sistemice (vezi tabelul 9) comparativ cu AAS.

Tabelul 9: Rezultatele cheie privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/an)	AAS N = 2791 n (%/an)	Riscul relativ (ÎÎ 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragic	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolie sistemică	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Accident vascular cerebral, embolie sistemică, IM sau deces de cauză vasculară*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarct miocardic	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Deces de cauză vasculară	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Deces de orice cauză†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Evaluate prin strategie de testare secvențială concepută pentru a controla eroarea generală de tip I din studiul clinic.

† Criteriu secundar

Nu au existat diferențe semnificative statistic privind incidența sângerărilor majore între apixaban și AAS (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Evenimente hemoragice la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/an)	AAS N = 2780 n (%/an)	Risc relativ (ÎÎ 95%)	Valoarea p
Majore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Letale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniene, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Toate	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Sângerare majoră definită conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

† Relevant clinic, non-major

Pacienții FANV cu SCA și/sau supuși ICP

AUGUSTUS, un studiu randomizat cu regim deschis, controlat, cu protocol factorial 2 x 2, a înrolat 4614 pacienți adulți cu FANV care au avut SCA (43%) și/sau au fost supuși ICP (56%). Toți pacienții au urmat tratament de fond cu un inhibitor P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescris conform standardului local de îngrijiri.

Pacienții au fost randomizați la un interval de până la 14 zile după SCA și/sau ICP către grupul de tratament cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe din criteriile de reducere a dozei; 4,2% au utilizat o doză mai scăzută) sau cu AVK și către fie grupul de tratament cu AAS (81 mg o dată pe zi) sau grupul cu administrare de placebo. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, 94% din pacienții randomizați au avut un scor CHA₂DS₂-VASc > 2, și 47% au avut un scor HAS-BLED > 3. Pentru pacienții randomizați către AVK, proporția de timp în care s-a

realizat intervalul terapeutic (TTR) (INR 2-3) a fost de 56%, cu 32% din timp sub TTR și 12% peste TTR.

Obiectivul principal al studiului AUGUSTUS a fost să evalueze siguranța, cu un criteriu final principal de sângerare majoră ISTH sau CRNM. În comparația apixaban față de AVK, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 241 (10,5%), și respectiv 332 (14,7%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK (RR=0,69, ÎI 95%: 0,58, 0,82; valoarea p bilaterală <0,0001 pentru non inferioritate și p<0,0001 pentru superioritate). Pentru AVK, analizele suplimentare utilizând subgrupuri în funcție de TTR au arătat că cea mai mare incidență de sângerare a fost asociată cu cea mai scăzută cuartilă de TTR. Incidența de sângerare a fost similară între apixaban și cea mai ridicată cuartilă de TTR. În comparația AAS față de placebo, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 367 (16,1%), și respectiv la 204 (9,0%) pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo (RR=1,88, ÎI 95%: 1,58, 2,23; valoarea p bilaterală <0,0001).

În mod specific, la pacienții tratați cu apixaban, sângerarea majoră sau CRNM a apărut la 157 (13,7%), și respectiv 84 (7,4%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo. La pacienții tratați cu AVK, sângerarea majoră sau CRNM a apărut la 208 (18,5%), și respectiv 122 (10,8%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo.

Alte efecte ale tratamentului au fost evaluate ca obiective secundare ale studiului, cu criterii finale compuse.

În comparația apixaban față de AVK, criteriul final compus de deces sau re-spitalizare a fost atins de 541 (23,5%) și respectiv 632 (27,4%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK. Criteriul final compus de deces sau eveniment ischemic (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză a stentului sau revascularizare de urgență) a fost atins la 170 (7,4%), și respectiv 182 (7,9%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK.

În comparația AAS față de placebo, criteriul final compus de deces sau re-spitalizare a fost atins la 604 (26,2%) și respectiv 569 (24,7%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo. Criteriul final compus de deces sau eveniment ischemic (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză a stentului sau revascularizare de urgență) a fost atins la 163 (7,1%), și respectiv 189 (8,2%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo.

Pacienți supuși cardioversiei

EMANATE, un studiu multicentric cu regim deschis, a înrolat 1500 de pacienți adulți care au fost fie fără tratament anterior cu anticoagulante, fie pre-tratați timp de mai puțin de 48 de ore, și programați pentru cardioversie pentru FANV. Pacienții au fost randomizați 1:1 către grupul de tratament cu apixaban sau către grupul de tratament cu heparină și/sau AVK pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Cardioversia electrică și/sau farmacologică a fost efectuată după administrarea a cel puțin 5 doze de apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați (vezi pct. 4.2)) sau la cel puțin 2 ore după administrarea unei doze de încărcare de 10 mg (sau doză de încărcare de 5 mg la pacienți selecționați (vezi pct. 4.2)) dacă a fost necesară cardioversia mai precoce. În grupul de tratament cu apixaban, la 342 de pacienți s-a administrat o doză de încărcare (la 331 de pacienți s-a administrat doza de 10 mg și la 11 pacienți s-a administrat doza de 5 mg).

Nu au existat accidente vasculare cerebrale (0%) în grupul de tratament cu apixaban (n=753) și au existat 6 (0,80%) accidente vasculare cerebrale în grupul de tratament cu heparină și/sau AVK (n=747; RR 0,00, ÎI 95% 0,00, 0,64). Decesele de orice cauză au avut loc la 2 pacienți (0,27%) din grupul de tratament cu apixaban și la 1 pacient (0,13%) din grupul de tratament cu heparină și/sau AVK. Nu au fost raportate evenimente de embolie sistemică.

Sângerarea majoră și evenimentele hemoragice CRNM au avut loc la 3 (0,41%) și, respectiv, 11 (1,50%) pacienți în grupul de tratament cu apixaban, comparativ cu 6 (0,83%) și, respectiv, 13 (1,80%) pacienți în grupul de tratament cu heparină și/sau AVK.

Acest studiu de explorare a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu apixaban și heparină și/sau AVK în contextul cardioversiei.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)

Programul clinic pentru adulți (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparină/warfarină, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban pentru tratamentul TVP și/sau EP (AMPLIFY) și terapia prelungită pentru prevenirea TVP și/sau a EP recurente după tratament anticoagulant cu durată între 6 și 12 luni pentru TVP și/sau EP (AMPLIFY-EXT). Ambele studii au fost studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb, multinaționale, efectuate la pacienți cu TVP proximală simptomatică sau EP simptomatică. Toate criteriile cheie de evaluare a siguranței și eficacității au fost adjuocate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea la tratament.

Studiul AMPLIFY

În studiul AMPLIFY, un număr total de 5395 pacienți adulți au fost randomizați pentru a utiliza tratament cu doză de apixaban 10 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de 7 zile, urmat de administrarea orală a dozei de apixaban 5 mg de două ori pe zi timp de 6 luni sau pentru a utiliza tratamentul cu doză de enoxaparină 1 mg/kg administrată subcutanat de două ori pe zi timp de cel puțin 5 zile (până la obținerea unei valori a $INR \geq 2$) și warfarină (interval țintă al INR 2,0-3,0) administrată oral timp de 6 luni.

Vârsta medie a fost de 56,9 ani și 89,8% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane.

În cazul pacienților randomizați pentru a utiliza tratament cu warfarină, proporția medie a perioadei de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (INR 2,0-3,0) a fost de 60,9. Apixaban a demonstrat o reducere a incidenței ETV simptomatice recurente sau a deceselor corelate cu ETV la diferite niveluri ale centrului TTR; în cadrul celei mai mari quartile aferente TTR în funcție de centru, riscul relativ pentru apixaban comparativ cu enoxaparină/warfarină a fost de 0,79 (Î 95%, 0,39, 1,61).

În cadrul studiului, s-a demonstrat că apixaban este non-inferior față de enoxaparină/warfarină în ceea ce privește criteriul principal combinat reprezentat de ETV recurent simptomatic adjuocat (TVP nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparină/Warfarină N=2635 n (%)	Risc relativ (Î 95%)
ETV sau decese corelate cu ETV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Decese corelate cu ETV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETV sau deces de orice cauză	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ETV sau deces de cauză CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ETV, decese corelate cu ETV sau sângerări majore	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Noninferior comparativ cu enoxaparină/warfarină (valoarea $p < 0,0001$)

Eficacitatea apixaban ca tratament inițial al ETV a fost concordantă între pacienții care au fost tratați pentru EP [risc relativ 0,9; ÎI 95% (0,5, 1,6)] sau TVP [risc relativ 0,8; ÎI 95% (0,5, 1,3)]. Eficacitatea în cadrul subgrupurilor, inclusiv vârstă, sex, indice de masă corporală (IMC), statusul funcției renale, amploarea indexului EP, localizarea trombului în TVP și utilizarea parenterală de heparină în antecedente a fost în general concordantă.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerările majore. În cadrul studiului, apixaban a fost statistic superior enoxaparinei/warfarinei în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a siguranței [risc relativ 0,31, interval de încredere 95% (0,17, 0,55), valoarea p <0,0001] (vezi tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparină/ Warfarină N=2689 n (%)	Risc relativ (ÎI 95%)
Majore	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Majore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Toate	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Sângerările majore adjudicate și sângerările CRNM indiferent de localizarea anatomică au avut în general o incidență mai redusă în grupul de tratament cu apixaban comparativ cu grupul de tratament cu enoxaparină/warfarină. Sângerările gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH adjudicate au apărut la 6 (0,2%) pacienți tratați cu apixaban și 17 (0,6%) pacienți tratați cu enoxaparină/warfarină.

Studiul AMPLIFY-EXT

În studiul AMPLIFY-EXT un număr total de 2482 pacienți adulți a fost randomizat în grupul de tratament cu doza de apixaban 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, în grupul de tratament cu doza de apixaban 5 mg administrată oral de două ori pe zi sau în grupul cu administrare de placebo, timp de 12 luni după încheierea tratamentului anticoagulant inițial cu durata de 6 până la 12 luni. Dintre aceștia, 836 pacienți (33,7%) au participat în studiul AMPLIFY înainte de înrolarea în studiul AMPLIFY-EXT.

Vârsta medie a fost de 56,7 ani și 91,7% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane.

În cadrul studiului, ambele doze de apixaban au fost statistic superioare față de placebo în ceea ce privește criteriul principal reprezentat de ETV simptomatice, recurente (TVP nonletală sau EP nonletală) sau deces de orice cauză (vezi tabelul 13).

Tabelul 13: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Risc relativ (ÎI 95%)	
	n (%)			Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
ETV recurente sau deces de orice cauză	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risc relativ (ÎI 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Deces de orice cauză	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETV recurente sau deces asociat ETV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
ETV recurente sau deces de cauză CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
TVP nonletală†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
EP nonletală†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Deces asociat ETV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

‡ Valoarea $p < 0,0001$

* În cazul pacienților care au contribuit cu mai mult de un eveniment la criteriul de evaluare compus, s-a raportat numai primul eveniment (de exemplu, dacă un subiect a prezentat TVP și ulterior EP, s-a raportat numai TVP)

† A fost posibil ca subiecții individuali să prezinte mai mult de un eveniment și să fie reprezentați în ambele clasificări

Eficacitatea apixaban pentru prevenirea recurenței unui ETV s-a menținut în cadrul subgrupurilor, inclusiv vârstă, sex, IMC și statusul funcției renale.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerare majoră pe durata tratamentului. În cadrul studiului, incidența sângerărilor majore pentru ambele doze de apixaban nu a fost statistic diferită de placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența sângerărilor majore + CRNM, minore și sângerărilor per ansamblu între grupurile care au primit tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și placebo (vezi tabelul 14).

Tabelul 14: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risc relativ (ÎI 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Majore	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Majore + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Minore	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Toate	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Sângerările gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH adjudecate au apărut la 1 (0,1%) pacient tratat cu apixaban în doză de 5 mg de două ori pe zi, la niciun pacient tratat cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi și la 1 (0,1%) pacient la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, privind apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a

inclus 217 copii și adolescenți care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurent; 137 de pacienți din grupa de vârstă 1 (între 12 și <18 ani), 44 de pacienți din grupa de vârstă 2 (între 2 și <12 ani), 32 de pacienți din grupa de vârstă 3 (între 28 de zile și <2 ani) și 4 pacienți din grupa de vârstă 4 (de la naștere la < 28 de zile). Indicele TEV a fost confirmat prin imagistică și a fost atribuit independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulare SOC timp de până la 14 zile (durata medie (DS) a tratamentului cu anticoagulare SOC înainte de începerea medicației de studiu a fost de 4,8 (2,5) zile, și la 92,3% dintre pacienți a fost începută în ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport 2:1 la o formulă de apixaban adecvată vârstei (doze ajustate în funcție de greutate până la o doză de încărcare de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile urmată de 5 mg de două ori pe zi la adulți) sau SOC. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, SOC a constatat în heparine cu greutate moleculară mică (LMWH), heparine nefracționate (UFH) sau antagoniști ai vitaminei K (VKA). Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <2 ani, SOC se va limita la heparine (UFH sau LMWH). Principala fază a tratamentului a durat de la 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta < 2 ani, și 84 de zile pentru pacienții cu vârsta > 2 ani. Pacienții cu vârsta de la 28 de zile până la < 18 ani care au fost randomizați să primească apixaban au avut opțiunea să continue tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compusul tuturor TEV-urilor recurente simptomatice și asimptomatice confirmate prin imagini și adjuocate și a deceselor legate de TEV. Niciun pacient din ambele grupuri de tratament nu a suferit decedat legat de TEV. Un număr total de 4 (2,8%) pacienți din grupul cu apixaban și 2 (2,8%) pacienți din grupul SOC au avut cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic adjuocat.

Extinderea medie a expunerii la cei 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 zile la 67 (46,9%) de pacienți. Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost compusul sângerărilor majore și CRNM și a fost observat la 2 (1,4%) pacienți cu apixaban față de 1 (1,4%) pacient cu SOC, cu un RR de 0,99 (Î 95% 0,1; 10,8). În toate cazurile, această situație s-a referit la o sângerare CRNM. Sângerări minore au fost raportate la 51 (35,7%) pacienți din grupul cu apixaban și 21 (29,6%) pacienți din grupul cu SOC, cu un RR de 1,19 (Î 95% 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care satisface unul sau mai multe dintre următoarele criterii: o (i) sângerare letală; (ii) sângerare clinică, asociată cu o scădere a Hgb de cel puțin 20 g/l (2 g/dl) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerare care este retroperitoneală, pulmonară, intracraniană sau implică altfel sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-o sală de operație (include radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care satisface una sau ambele următoare: (i) sângerare excesivă pentru care se administrează un produs din sânge și care nu este direct atribuită stării medicale de bază a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenție medicală sau chirurgicală pentru restabilirea hemostazei, alta decât cea dintr-o sală de operație.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă excesivă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus pentru sângerare majoră sau pentru sângerare non-majoră, relevante din punct de vedere clinic. Sângerarea menstruală, a fost clasificată ca un eveniment de sângerare minor, mai degrabă, decât semnificativ clinic non-major.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extensie și au fost tratați cu apixaban, nu a fost raportat niciun eveniment de TEV recurent simptomatic sau asimptomatic sau mortalitate legată de TEV. Niciun pacient din faza de extensie nu a prezentat un eveniment atribuit de sângerare majoră sau CRNM. Opt (8/53; 15,1%) pacienți din faza de extensie au prezentat evenimente de sângerare minoră.

Au existat 3 decese în grupul cu apixaban și 1 decedat în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate de către investigator ca nefiind legate de tratament. Niciunul dintre aceste decese nu a fost cauzat de un

eveniment de TEV sau hemoragie, conform adjudecării efectuate de către comitetul independent de adjudecare a evenimentelor.

Baza de date pentru siguranța apixaban la pacienți copii și adolescenți se bazează pe studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenția TEV recurent, suplimentată cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV, și studiul CV185118 cu doză unică. Acesta include 970 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 568 au primit apixaban.

Nu există nicio indicație autorizată la copii și adolescenți pentru profilaxia primară a TEV.

Prevenirea ETV la copii și adolescenți cu leucemie acută limfoblastică sau limfom limfoblastic (LAL, LL)

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta ≥ 1 până la <18 ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând asparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprolifaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 15). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

Tabelul 15: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL

Intervalul de greutate	Mod de administrare
6 până la $<10,5$ kg	0,5 mg de două ori pe zi
10,5 până la <18 kg	1 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	1,5 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	2 mg de două ori pe zi
≥ 35 kg	2,5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost un complex între tromboza venoasă profundă non-lethală, atribuită, simptomatică și asimptomatică, embolia pulmonară, tromboza sinusului venos cerebral și decesul legat de tromboembolismul venos. Incidența criteriului final principal de evaluare a eficacității a fost de 31 (12,1%) în brațul de tratament cu apixaban, față de 45 (17,6%) în brațul cu terapie de îngrijire standard. Reducerea riscului relativ nu a atins o semnificație.

Criteriile finale de evaluare a siguranței au fost atribuite în conformitate cu criteriile ISTH. Criteriul final principal de evaluare a siguranței, sângerarea majoră, a avut loc la 0,8% dintre pacienții din fiecare braț de tratament. Sângerarea CRNM a avut loc la 11 pacienți (4,3%) din brațul de tratament cu apixaban și la 3 pacienți (1,2%) din brațul cu terapie de îngrijire standard. Cel mai frecvent eveniment hemoragic CRNM care a contribuit la diferența de tratament a fost epistaxisul cu intensitate ușoară spre medie. Evenimentele hemoragice minore au avut loc la 37 pacienți din brațul de tratament cu apixaban (14,5%) și la 20 pacienți (7,8%) din brațul cu terapie de îngrijire standard.

Prevenirea tromboembolismului (TE) la copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la <18 ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprolifaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 16). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg,

comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 zile.

Tabelul 16: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE

Intervalul de greutate	Mod de administrare
6 până la <9 kg	1 mg de două ori pe zi
9 până la <12 kg	1,5 mg de două ori pe zi
12 până la <18 kg	2 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	3 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	4 mg de două ori pe zi
≥35 kg	5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a siguranței, compus din sângerarea ISTH atribuită, definită majoră, și sângerarea CRNM, a avut loc la 1 (0,8%) din 126 de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și la 3 (4,8%) din 62 de pacienți din brațul cu terapie de îngrijire standard. Criteriile finale secundare de evaluare a siguranței de sângerare majoră atribuită, sângerare CRNM, și toate evenimentele hemoragice, au fost similare ca incidență în cadrul celor două brațe de tratament. Criteriul final secundar de evaluare a siguranței reprezentat de întrerupere a medicamentului din cauza evenimentelor adverse, intoleranței sau sângerării a fost raportat la 7 (5,6%) subiecți din brațul de tratament cu apixaban și la 1 (1,6%) subiect din brațul cu terapie de îngrijire standard. Niciun pacient din niciunul din cele două brațe de tratament nu a prezentat un eveniment tromboembolic. Nu au existat decese în niciunul din cele două brațe de tratament.

Acest studiu a fost proiectat prospectiv pentru prezentarea descriptivă a eficacității și siguranței, din cauza incidenței anticipate scăzute a ET și evenimentelor hemoragice la această grupă de pacienți. Din cauza incidenței observate scăzute a ET în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a raportului risc beneficiu.

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eliquis pentru tratamentul tromboembolismului venos la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La adulți, biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu modifică ASC sau C_{max} în cazul utilizării dozei de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

În cazul administrării orale de doze mai mici de 10 mg, apixaban demonstrează o farmacocinetică liniară cu creșterile proporționale ale dozei. La doze ≥ 25 mg, apixaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu scăderea biodisponibilității. Parametrii expunerii la apixaban prezintă variabilitate mică până la moderată, reflectată printr-o variabilitate individuală și interindividuală de ~20% CV și respectiv de ~30% CV.

În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, dizolvate în 30 ml de apă, expunerea a fost comparabilă cu cea în urma administrării orale a 2 comprimate de 5 mg întregi. În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, amestecate cu 30 g de piure de fructe, C_{max} și ASC au fost cu 21% și

respectiv 16% mai mici, comparativ cu administrarea a 2 comprimate de 5 mg întregi. Scăderea expunerii nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg, zdrobit, dizolvat în 60 ml de glucoză 5% și administrat prin sondă nazogastrică, expunerea a fost similară cu cea observată în alte studii clinice în care subiecților sănătoși li s-a administrat oral o doză unică de un comprimat de apixaban 5 mg.

Luând în considerare profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza al apixaban, rezultatele de biodisponibilitate din cadrul studiilor desfășurate sunt aplicabile dozelor mai mici de apixaban.

Copii și adolescenți

Apixaban este absorbit rapid atingând concentrația maximă (C_{max}) la aproximativ 2 ore după administrarea dozei unice.

Distribuție

La adulți, legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție (V_{SE}) este de aproximativ 21 litri.

Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La adulți, din doza administrată de apixaban, aproximativ 25% se regăsește sub forma metaboliților, în timp ce majoritatea a fost regăsită în materiile fecale. La adulți, eliminarea pe cale renală a apixaban a reprezentat aproximativ 27% din clearance-ul total. În studiile clinice și nonclinice, a fost observată contribuția suplimentară la eliminare prin excreție biliară și excreție directă la nivelul tractului intestinal.

La adulți, apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore.

La copii și adolescenți, apixaban are un clearance total aparent de aproximativ 3,0 l/oră.

O-demetilarea și hidroxilarea la fracțiunea 3-oxopiperidinil reprezintă locurile majore de metabolizare. Apixaban este metabolizat în principal pe calea CYP3A4/5, cu intervenții minore ale CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2J2. Apixaban sub forma nemodificată este principala componentă activă în plasma umană, fără metaboliți activi prezenți în circulație. Apixaban este un substrat al proteinelor transportoare, gp-P (glicoproteina-P) și proteinei de rezistență față de cancerul mamar (BCRP - breast cancer resistance protein).

Nu sunt disponibile date privind legarea apixabanului de proteine plasmatică specifice în cazul copiilor și adolescenților.

Vârstnici

Pacienții vârstnici (peste 65 ani) au prezentat concentrații plasmatică mai mari decât pacienții mai tineri, având o valoare medie ASC cu aproximativ 32% mai mare și fără a prezenta diferențe ale C_{max} .

Insuficiența renală

Nu s-a observat nicio influență a disfuncției renale asupra concentrației plasmatică maxime a apixaban. În urma evaluării prin măsurarea clearance-ului creatininei, a existat o creștere a expunerii la apixaban, corelată cu scăderea funcției renale. Față de persoanele cu clearance-ul creatininei normal, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei de 30-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min), concentrațiile plasmatică ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut

niciun efect evident asupra legăturii dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa.

La subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), ASC pentru apixaban a crescut cu 36% atunci când s-a administrat o singură doză de apixaban 5 mg imediat după hemodializă, comparativ cu valoarea observată la subiecții cu funcție renală normală. Hemodializa, inițiată la două ore după administrarea unei singure doze de apixaban 5 mg, a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la acești subiecți cu BRST, corespunzând unui clearance prin dializă pentru apixaban de 18 ml/min. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

La pacienții copii cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² de suprafață corporală (s.c.). În studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care defineau insuficiența renală severă în funcție de sex și de vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 17 de mai jos; fiecare corespunde unei RFG_e < 30 ml/min/1,73 m² s.c. pentru pacienți cu vârsta ≥ 2 ani.

Tabelul 17: Pragurile de eligibilitate a RFG_e pentru studiul CV185325

Vârsta postnatală (sexul)	Intervalul de referință RFG (ml/min/1,73 m ²)	Pragul de eligibilitate a RFG _e *
1 săptămână (masculin și feminin)	41 ± 15	≥ 8
2–8 săptămâni (masculin și feminin)	66 ± 25	≥ 12
> 8 săptămâni până la < 2 ani (masculin și feminin)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ani (masculin și feminin)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ani (masculin)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ani (feminin)	126 ± 22	≥ 30

* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, acolo unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns unei RFG_e sub care un pacient potențial a fost considerat ca având „o funcție renală inadecvată” care i-a interzis participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca o RFG_e < 30% pentru 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință RFG pentru vârstă și gen. Valorile pragului la pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unei RFG_e < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârsta > 2 ani.

Pacienții copii și adolescenți cu rate ale filtrării glomerulare ≤ 55 ml/min/1,73 m² nu au participat la studiul CV185325, deși cei cu niveluri ușoare până la moderate de insuficiență renală (RFG_e ≥ 30 până < 60 ml/min/1,73 m² s.c.) au fost eligibili. Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la toți pacienții copii și adolescenți tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

Într-un studiu ce a comparat 8 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, scor Child-Pugh A 5 (n=6) și 6 (n=2) cu 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, scor Child-Pugh B 7 (n=6) și scor 8 (n=2), cu 16 voluntari sănătoși de control, farmacocinetica și farmacodinamia apixaban după o doză unică de 5 mg nu au fost modificate la subiecții cu insuficiență hepatică. Modificările privind activitatea anti-factor Xa și ale INR au fost comparabile între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Sex

Expunerea la apixaban a fost cu aproximativ 18% mai mare la femei față de bărbați.

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de sex nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Origine etnică și rasă

Rezultatele studiilor de fază I nu au evidențiat diferențe ale farmacocineticii apixaban între subiecții albi/caucazieni, asiatici și aparținând rasei negre/afroamericani. Rezultatele din analize populaționale de farmacocinetică la pacienți tratați cu apixaban au fost, în general, în concordanță cu cele din studiile de fază I.

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de origine etnică și rasă nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Greutate corporală

Comparând expunerea la apixaban la subiecți cu greutatea corporală de 65 până la 85 kg, față de cei cu greutate corporală >120 kg, a rezultat o expunere cu aproximativ 30% mai mică, în timp ce greutatea corporală <50 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mare.

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală.

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a apixaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (activitatea anti-factor Xa [AXA], INR, TP, aPTT) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (0,5 – 50 mg). Relația dintre concentrația plasmatică de apixaban și activitatea anti-factor Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul liniar. Relația FC/FD observată la pacienți a fost în concordanță cu cea stabilită la subiecții sănătoși.

În mod similar, rezultatele evaluării FC/FD a apixabanului la copii și adolescenți indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AXA. Acest lucru este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale și toxicitatea juvenilă.

Efectele majore observate în studiile de toxicitate după doze repetate au fost acelea legate de acțiunea farmacodinamică a apixaban asupra parametrilor de coagulare a sângelui. În studiile de toxicitate, a fost observată fie o mică tendință de apariție a sângerărilor, fie niciuna. Cu toate acestea, deoarece acest rezultat se poate datora unei sensibilități mai scăzute la modelele animale față de om, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție atunci când se extrapolează la om.

În laptele de la femele de șobolan, a fost găsit un raport mare între concentrația în lapte și cea plasmatică a apixaban (C_{max} de aproximativ 8, ASC de aproximativ 30), posibil pe baza mecanismului de transport activ în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Aluminu/PVC-PVdC. Cutii cu 10, 20, 60, 168 și 200 comprimate filmate.
Blistere perforate cu doze unitare din Aluminu/PVC-PVdC, cu 60x1 și 100x1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/001

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 mai 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat a 5 mg conține lactoză 103 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate ovale (10 mm x 5 mm), de culoare roz, marcate cu 894 pe o parte și cu 5 pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II).

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la pacienții cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic).

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)

Doza recomandată de apixaban este de 5 mg, administrată oral de două ori pe zi.

Reducerea dozei

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu FANV și cu cel puțin două din următoarele caracteristici: vârstă ≥ 80 ani, greutatea corporală ≤ 60 kg sau creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l).

Tratamentul trebuie continuat pe termen îndelungat.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la adulți

Doza recomandată de apixaban pentru tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg pe cale orală de două ori pe zi. Conform ghidurilor medicale în vigoare, tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă în vedere factorii de risc temporari (cum sunt intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare).

Doza recomandată de apixaban pentru prevenirea TVP și a EP recurente este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi. În cazul în care este indicată prevenirea TVP și a EP recurente, administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi trebuie începută după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu apixaban 5 mg de două ori pe zi sau cu un alt anticoagulant, așa cum se indică în tabelul 1 de mai jos (vezi și pct. 5.1).

Tabelul 1: Schemă terapeutică recomandată (tETV)

	Mod de administrare	Doza zilnică maximă
Tratamentul TVP sau al EP	10 mg de două ori pe zi în primele 7 zile	20 mg
	ulterior 5 mg de două ori pe zi	10 mg
Prevenirea TVP și/sau a EP recurente după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni pentru TVP sau EP	2,5 mg de două ori pe zi	5 mg

Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți de la vârsta de 28 de zile până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant inițial. Tratamentul anticoagulant inițial poate consta din heparine cu greutate moleculară mică (LMWH), heparine nefracționate (UFH) sau antagoniști ai vitaminei K (VKA) pentru pacienți de la 2 până la < 18 ani, și LMWH sau UFH pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 2 ani (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți se bazează pe o dozare stratificată în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 35 kilograme (kg) este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandare privind dozele pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg

Greutatea corporală (kg)	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
	Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
≥ 35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Pentru copiii și adolescenții cu greutatea < 35 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Eliquis granule ambalate în capsule care trebuie deschise și Eliquis granule drajefiate în plicuri.

Pe baza ghidurilor de tratament pentru TEV la copii și adolescenți, întreaga durată a tratamentului trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Omiterea administrării unei doze la adulți și la copii și adolescenți

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat ce este observată, și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată doar în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea dozelor regulate de două ori pe zi în ziua următoare, așa cum este recomandat.

Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulate parenterale la Eliquis (și viceversa) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis, trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Eliquis atunci când valoarea INR (international normalized ratio) este < 2 .

Schimbarea tratamentului de la Eliquis la AVK

La trecerea pacienților de la tratamentul cu Eliquis la tratamentul cu AVK, administrarea Eliquis trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Eliquis și cu AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză programată de Eliquis. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Eliquis și cu AVK trebuie continuată până când valoarea INR este ≥ 2 .

Vârșnici

tETV – Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi *Reducerea dozei* la începutul pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pacienți adulți

La pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarele recomandări:

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor (vezi mai sus subtitlul referitor la Reducerea dozelor). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.4 și 5.2):

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor de la adulți și datelor limitate de la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 5.2), nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu se recomandă pacienților copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Eliquis este contraindicat la pacienții adulți cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT)/aspartat aminotransferază (AST) $>2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Eliquis trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Eliquis, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală

tETV – Nu este necesară ajustarea dozelor la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi *Reducerea dozei* la începutul pct. 4.2).

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă, crescut în trepte în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Pacienți supuși ablației prin cateter (FANV)

Pacienții pot continua tratamentul cu apixaban în timp ce sunt supuși ablației prin cateter (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Pacienți supuși cardioversiei

Tratamentul cu apixaban poate fi început sau continuat la pacienții adulți cu FANV care pot necesita cardioversie.

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb la nivelul atriului stâng, utilizând o abordare ghidată imagistic (de exemplu, ecocardiografie transesofagiană (TEE) sau scanare prin tomografie computerizată (CT)) înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale stabilite.

Pentru pacienții care încep tratamentul cu apixaban, trebuie administrată doza de 5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1). Schema terapeutică trebuie redusă prin administrarea dozei de 2,5 mg apixaban, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*).

Dacă este necesară cardioversia înainte să poată fi administrate 5 doze de apixaban, trebuie administrată o doză de încărcare de 10 mg, urmată de administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi. Schema terapeutică trebuie redusă prin administrarea unei doze de încărcare de 5 mg, urmată de

administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi punctele de mai sus *Reducerea dozei* și *Insuficiență renală*). Administrarea dozei de încărcare trebuie făcută cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie (vezi pct. 5.1).

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei, înainte de cardioversie trebuie căutată confirmarea faptului că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile despre începerea și durata tratamentului trebuie să aibă în vedere recomandările stabilite din ghidul pentru tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

Pacienți cu FANV și sindrom coronarian acut (SCA) și/sau intervenție coronariană percutană (ICP)

Există o experiență limitată de tratament cu apixaban în doza recomandată pentru pacienții cu FANV atunci când este utilizat în asociere medicamente antitrombotice la pacienți cu SCA și/sau supuși ICP după ce se obține hemostaza (vezi pct. 4.4, 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta între 28 de zile și sub 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent. Nu sunt disponibile date la nou-născuți și pentru alte indicații (vezi și pct. 5.1). Prin urmare, Eliquis nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite pentru indicația de prevenire a tromboembolismului. Datele disponibile în prezent despre prevenirea tromboembolismului sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare la adulți și la copii și adolescenți

Administrare orală

Eliquis trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5% , în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală (vezi pct. 5.2). Alternativ, comprimatele de Eliquis pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Eliquis zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme cerebrale sau medulare recente, intervenție chirurgicală la nivelul creierului recentă, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare intramedulare sau intracerebrale majore.
- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran etexilat, etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2), în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau atunci când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de hemoragie

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau apixaban trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Este recomandat să fie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Administrarea apixaban trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (vezi pct. 5.1).

Este disponibil un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban pentru adulți. Totuși, siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la copii (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică pentru utilizarea produselor PCC cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la pacienții copii și adolescenți și adulți cărora li s-a administrat apixaban.

Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antitrombocitare crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Este necesară prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic.

După o intervenție chirurgicală, nu se recomandă administrarea concomitentă cu apixaban a altor inhibitori ai agregării plachetare (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu fibrilație atrială și afecțiuni care necesită tratament antiplachetar unic sau dublu, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale, comparativ cu riscurile potențiale, înainte de asocierea acestui tratament cu Eliquis.

Într-un studiu clinic la pacienți adulți cu fibrilație atrială, utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic (AAS) a crescut riscul de sângerare majoră la apixaban de la 1,8% pe an la 3,4% pe an și a crescut riscul de sângerare la warfarină de la 2,7% pe an la 4,6% pe an. În acest studiu clinic, a fost înregistrată o utilizare limitată (2,1%) a tratamentului antiplachetar dublu concomitent (vezi pct. 5.1).

Un studiu clinic a înrolat pacienți cu fibrilație atrială cu SCA și/sau supuși ICP și cu o perioadă planificată de tratament cu un inhibitor P2Y12, cu sau fără terapie cu AAS și anticoagulant pe cale orală (fie apixaban sau AVK) timp de 6 luni. Utilizarea concomitentă de AAS a crescut riscul de sângerare majoră conform ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau CRNM (sângerare cu relevanță clinică care nu este majoră – clinically relevant non-major) la subiecții tratați cu apixaban de la 16,4% pe an la 33,1% pe an (vezi pct. 5.1).

Într-un studiu clinic la pacienți cu risc crescut post sindrom coronarian acut fără fibrilație atrială, caracterizați prin multiple comorbidități cardiace și non-cardiace, care au fost tratați cu AAS sau o asociere de AAS și clopidogrel, a fost raportată o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră conform ISTH în cazul apixaban (5,13% pe an) comparativ cu placebo (2,04% pe an).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Utilizarea medicamentelor trombolitice în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut

Există o experiență foarte limitată legată de utilizarea medicamentelor trombolitice în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut la pacienții la care s-a administrat apixaban (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu proteze valvulare cardiace

Siguranța și eficacitatea apixaban la pacienții cu proteze valvulare cardiace, cu sau fără fibrilație atrială, nu au fost studiate. Prin urmare, utilizarea apixaban nu este recomandată în aceste situații.

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu se recomandă utilizarea de apixaban.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt cu teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 48 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau înainte de proceduri invazive cu risc de sângerare moderat sau crescut. Acestea includ intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângerări semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil.

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de proceduri invazive cu risc scăzut de sângerare. Acestea includ intervențiile în care este de așteptat ca orice sângerare care apare să fie minimă, să nu fie critică din punct de vedere al localizării sau să fie ușor de controlat.

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul crescut de sângerare. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

Administrarea apixaban trebuie reluată cât mai repede posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală atunci când situația clinică permite acest lucru și când a fost stabilită o hemostază adecvată (pentru cardioversie, vezi pct. 4.2).

Pentru pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială, tratamentul cu apixaban nu trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.2, 4.3, și 4.5).

Întreruperea temporară

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixaban, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive plasează pacienții la risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi de asemenea crescut de puncțiile epidurale sau spinale traumatizante sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare. Înaintea puncției spinale/epidurale, medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sau la cei care urmează să utilizeze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban și montarea cateterelor intratecale sau epidurale. În cazul în care există o asemenea necesitate și în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale apixaban, trebuie să existe un interval de 20-30 ore (de exemplu de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de apixaban și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi administrată la cel puțin 5 ore după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor medicamentelor anticoagulante noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, este recomandată precauție maximă atunci când apixaban se utilizează în prezența acestuia.

Nu sunt disponibile date cu privire la momentul plasării sau al îndepărtării cateterului neuraxial la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea apixaban și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune de scurtă durată.

Pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea apixaban nu au fost stabilite în aceste contexte clinice.

Pacienți cu neoplasm malign în evoluție

Pacienți cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolie venoasă, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri (vezi și pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienți adulți

Datele clinice limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) concentrațiile plasmatice ale apixaban sunt crescute, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) și pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă și prin urmare nu trebuie să li se administreze apixaban (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Vârstnici

Vârsta înaintată poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

De asemenea, administrarea concomitentă de apixaban și AAS trebuie utilizată cu precauție din cauza riscului potențial mai mare de sângerare.

Greutate corporală

La adulți, greutatea corporală scăzută (< 60 kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Apixaban este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu concentrații mari ale enzimelor hepatice ALT/AST $> 2 \times$ LSVN sau valorile bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. De aceea, apixaban trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Înainte de inițierea administrării apixaban, trebuie efectuată testarea funcției hepatice.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Interacțiuni cu inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și ai glicoproteinei P (gp-P)

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste medicamente pot crește de 2 ori expunerea la apixaban (vezi pct. 4.5) sau mai mult de 2 ori în prezența factorilor adiționali care cresc expunerea la apixaban (de exemplu insuficiența renală severă).

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Utilizarea concomitentă a apixaban cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la apixaban. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu fibrilație atrială, au fost observate eficacitate scăzută și un risc mai mare de sângerare la administrarea apixaban concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, comparativ cu utilizarea apixaban în monoterapie.

La pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.5):

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente, apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru tratamentul TVP și tratamentul EP, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inductori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Parametrii de laborator

Testele de coagulare [de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)] sunt afectate, așa cum este de așteptat, ca urmare a mecanismului de acțiune al apixaban. Modificările observate ale acestor teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

Informații despre excipienți

Eliquis conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic atât al CYP3A4 cât și al gp-P, a determinat o creștere de 2 ori a valorii medii a ASC și de 1,6 ori a valorii medii a C_{max} pentru apixaban.

Nu este recomandată utilizarea apixaban la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină, verapamil) să determine în măsură mai mică creșterea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când acesta este administrat concomitent cu medicamente care nu sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau ai gp-P. De exemplu, administrarea de diltiazem (360 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor slab al gp-P, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,3 ori a C_{max} pentru apixaban. Administrarea de naproxen (500 mg doză unică), un inhibitor al gp-P, dar nu și al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Administrarea de claritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al gp-P și un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,6 ori, respectiv de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban.

Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4 și al gp-P, a determinat o scădere cu aproximativ 54% și, respectiv, cu 42% a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Utilizarea apixaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina scăderea

concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozelor de apixaban atunci când este administrat concomitent cu asemenea medicamente; totuși, la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente. Apixaban nu este recomandat pentru tratamentul TVP și al EP la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante, inhibitori ai agregării plachetare, ISRS/IRSN și AINS

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF se administrează în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

După administrarea de enoxaparină (40 mg în doză unică) în asociere cu apixaban (5 mg în doză unică) a fost observat un efect aditiv al activității anti-factor Xa.

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu AAS 325 mg o dată pe zi.

În studiile de fază I, administrarea apixaban în asociere cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) sau cu combinația de clopidogrel 75 mg și AAS 162 mg o dată pe zi sau cu prasugrel (doză de 60 mg, urmată de doza de 10 mg o dată pe zi) nu a evidențiat o creștere relevantă a timpului de sângerare sau inhibarea suplimentară a agregării plachetare, comparativ cu administrarea medicamentelor antitrombocitare fără apixaban. Creșterea valorilor testelor de coagulare (TP, INR și aPTT) a fost concordantă cu efectele apixaban administrat în monoterapie.

Administrarea de naproxen (500 mg), un inhibitor al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Corespunzător, în cazul apixaban au fost observate creșteri ale valorilor testelor de coagulare. Nu au fost observate modificări ale efectului naproxen asupra agregării plachetare induse pe calea acidului arahidonic și nu a fost observată o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă a apixaban și naproxen.

În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antitrombocitare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență concomitent cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori P2Y₁₂, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu apixaban (vezi pct. 4.4).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Alte tratamente concomitente

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative clinic atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu atenolol sau famotidină. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu atenolol 100 mg nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii apixaban. În urma administrării în asociere a celor două medicamente, valorile medii ale ASC și C_{max} au fost cu 15% și respectiv cu 18% mai mici decât în cazul administrării doar a apixaban. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu famotidină 40 mg nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru apixaban.

Efectul apixaban asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* cu apixaban au demonstrat că nu există efect inhibitor asupra activității CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 sau CYP3A4 ($CI_{50} > 45 \mu M$) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 ($CI_{50} > 20 \mu M$), la concentrații care sunt semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la pacienți. Apixaban nu a avut efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 la concentrații de până la $20 \mu M$. Ca urmare, nu este de așteptat ca apixaban să modifice eliminarea prin metabolizare a medicamentelor administrate concomitent și care sunt metabolizate de către aceste enzime. Apixaban nu este un inhibitor semnificativ al gp-P.

În studii efectuate la voluntari sănătoși, așa cum este descris mai jos, apixaban nu a modificat semnificativ farmacocinetica digoxinei, naproxenului sau a atenololului.

Digoxin

Administrarea concomitentă a apixaban (20 mg o dată pe zi) și a digoxinei (0,25 mg o dată pe zi), un substrat al gp-P, nu a modificat ASC sau C_{max} pentru digoxin. Ca urmare, apixaban nu a inhibat transportul substratului mediat de către gp-P.

Naproxen

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de naproxen (500 mg), un AINS utilizat frecvent, nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru naproxen.

Atenolol

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de atenolol (100 mg), un betablocant utilizat frecvent, nu a modificat farmacocinetica atenololului.

Cărbune activat

Administrarea de cărbune activat reduce expunerea la apixaban (vezi pct. 4.9).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

Datele de interacțiune menționate mai sus au fost obținute la adulți, iar atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile la animale nu au arătat efecte adverse directe sau indirecte referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea apixaban în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apixaban sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele disponibile din studiile la animale au demonstrat excreția apixaban în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc asupra sugarilor.

Trebuie luată decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/să nu se înceapă tratamentul cu apixaban, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile cu apixaban administrat la animale au demonstrat că nu există niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eliquis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La adulți, siguranța utilizării apixaban a fost investigată în 4 studii clinice de fază III care au înrolat peste 15000 pacienți: peste 11000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4000 pacienți în studiile privind tratamentul ETV (tETV), pentru o expunere totală medie de 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele (vezi tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și categoriile de frecvență în funcție de indicație).

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

În studiile privind tETV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 15,6% în studiul care a comparat apixaban cu enoxaparină/warfarină și de 13,3% în studiul care a comparat apixaban cu placebo (vezi pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 3, sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) la adulți pentru FANV și tETV și la copii și adolescenți cu vârsta între 28 de zile și < 18 ani pentru TEV și prevenirea TEV recurent.

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în Tabelul 3 pentru copii și adolescenți sunt derivate din studiul CV185325, în care aceștia au primit apixaban pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Tabelul 3: Reacțiile adverse sub formă de tabel

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente [‡]
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*	Frecvente
Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Hemoragie cerebrală [†]	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>			
Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>			
Hemoragii, hematoame	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială legată de efectuarea unei proceduri)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie intraabdominală	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Epistaxis	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragii la nivelul căilor respiratorii	Rare	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie hemoroidală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie bucală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Hemoragie retroperitoneală	Rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Valori anormale ale testelor funcției hepatice, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, valori serice crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale bilirubinemiei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Valori serice crescute ale gama-glutamyltransferazei	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Eritem polimorf	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
Hemoragie la nivel muscular	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
Hematurie	Frecventă	Frecventă	Frecvente
Nefropatie legată de anticoagulate	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>			
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente [§]
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Sângerare la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>			

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Testul sângerării oculute pozitiv	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>			
Contuzie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

*Nu au existat cazuri de prurit generalizat în studiul clinic CV185057 (prevenirea pe termen lung a ETV)

† Termenul „hemoragie cerebrală” cuprinde toate hemoragiile intracraniene sau intraspinale (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacția anafilactică, hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

§ Include sângerări menstruale abundente, sângerări intermenstruale și hemoragii vaginale.

Utilizarea apixaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculute sau evidente la nivelul oricărui țesut sau organ, care pot determina anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea acestora pot fi diferite, în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerărilor (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța apixaban a fost investigată în cadrul unui studiu clinic de fază I și a 3 studii clinice de fază II/III, incluzând 970 de pacienți. Dintre aceștia, 568 au primit una sau mai multe doze de apixaban pentru o expunere totală medie de 1, 24, 331 și, respectiv, 80 de zile (vezi pct. 5.1). Pacienții au primit doze ajustate în funcție de greutate ale unei formulări de apixaban adecvate vârstei.

În general, profilul de siguranță al apixaban la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și <18 ani a fost similar cu cel de la adulți și a fost, în general, constant la diferitele grupe de vârstă ale pacienților copii și adolescenți.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la copii și adolescenți au fost epistaxisul și hemoragia vaginală anormală (vezi Tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și frecvența acestora în funcție de indicație).

La copii și adolescenți, epistaxisul (foarte frecvent), hemoragia vaginală anormală (foarte frecvent), hipersensibilitatea și anafilaxia (frecvent), pruritul (frecvent), hipotensiunea arterială (frecvent), hematochezia (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecia (frecvent) și hemoragia postprocedurală (frecvent) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca la copiii și adolescenții din brațul cu îngrijire standard; singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca frecventă în cadrul brațului cu îngrijire standard. În toate cazurile cu excepția uneia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la copiii și adolescenții care au primit chimioterapie concomitentă pentru o afecțiune malignă subiacentă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice controlate, administrarea orală de apixaban la subiecți adulți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg de două ori pe zi timp de 7 zile sau 50 mg o dată pe zi timp de 3 zile) nu a avut reacții adverse clinic relevante.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ASC pentru apixaban cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut impact asupra C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al apixaban a scăzut de la 13,4 ore la administrarea izolată a apixaban la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore la administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în abordarea terapeutică a supradozajului cu apixaban sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

Hemodializa a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la subiecții adulți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), atunci când s-a administrat oral o singură doză de apixaban 5 mg. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil pentru adulți un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (andexanet alfa) (vezi pct. 4.4). Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți tratați cu apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu a fost stabilit la copii și adolescenți un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere și transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerare majoră, trebuie luată în considerare consultația efectuată de un medic specialist cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF02

Mecanism de acțiune

Apixaban este un inhibitor puternic, cu administrare orală, reversibil, direct și înalt selectiv, al factorului Xa. Pentru acțiunea sa antitrombotică nu este necesară interacțiunea cu antitrombina III. Apixaban inhibă factorul Xa atât în formă liberă, cât și în cea de la nivelul trombilor, precum și activitatea protrombinazei. Apixaban nu are efecte directe asupra agregării trombocitare, dar inhibă în mod indirect agregarea plachetară indusă de trombină. Prin inhibarea factorului Xa, apixaban previne atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Studiile preclinice cu apixaban la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică de prevenire a trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale apixaban reflectă mecanismul său de acțiune (inhibarea FXa). Ca urmare a inhibării FXa, apixaban modifică testele de coagulare, de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT). La adulți, modificările observate ale acestor teste de coagulare la dozele terapeutice așteptate sunt mici și au o mare variabilitate. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixaban. La testul de generare a trombinei, apixaban a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Apixaban are și activitate anti-factor Xa, evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-factor Xa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogen Rotachrom® pentru heparină. Activitatea anti-factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru apixaban. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa este aproximativ liniară într-un interval larg de valori de doze de apixaban. Rezultatele studiilor cu apixaban la copii și adolescenți indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și AXA este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

Tabelul 4 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație la adulți. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și al EP sau prevenirea TVP și a EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor plasmatice maxime până la minime.

Tabelul 4: Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa

Tabelul 4. Expanerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa				
	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban activitate maximă anti-factor Xa (UI/ml)	Apixaban activitate minimă anti-factor Xa (UI/ml)
	Mediana [a 5-a, a 95-a percentilă]			
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV				
2,5 mg de două ori pe zi*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg de două ori pe zi	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)				
2,5 mg de două ori pe zi	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg de două ori pe zi	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg de două ori pe zi	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Doza ajustată în funcție de 2 din 3 criterii de reducere a dozei la populația din studiul ARISTOTLE.

Chiar dacă tratamentul cu apixaban nu impune monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în cazuri excepționale în care cunoașterea expunerii la apixaban poate ajuta la luarea unei decizii clinice informate, de exemplu în cazuri de supradozaj și intervenții chirurgicale de urgență.

Copii și adolescenți

Studiile cu apixaban la copii și adolescenți au utilizat testul STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. Rezultatele acestor studii indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și activitatea anti-Factor Xa (AXA) este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 9 până la ≥ 35 kg în studiul CV185155, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 2,5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185362, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185325, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

Expunerea prevăzută la starea de echilibru și activitatea anti-Factor Xa pentru studiile la copii și adolescenți au sugerat că fluctuația de la maxim la minim la starea de echilibru a concentrațiilor apixaban și a nivelurilor AXA au fost de aproximativ 3 ori (min, max: 2,65-3,22) în populația generală.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)

Un total de 23799 pacienți adulți au fost randomizați în studiile clinice (ARISTOTLE: apixaban comparativ cu warfarină, AVERROES: apixaban comparativ cu AAS), incluzând 11927 randomizați pentru apixaban. Studiile au fost concepute pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori suplimentari de risc, cum sunt:

- accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente
- vârstă ≥ 75 ani
- hipertensiune arterială
- diabet zaharat
- insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II)

Studiul ARISTOTLE

În studiul ARISTOTLE, au fost randomizați în total 18201 pacienți adulți pentru tratament dublu-orb cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [4,7%], vezi pct. 4.2) sau cu warfarină (INR țintă în intervalul 2,0-3,0), iar pacienții au fost expuși la substanța activă de studiu pentru o perioadă medie de 20 luni. Vârsta medie a fost de 69,1 ani, valoarea medie a scorului CHADS₂ a fost de 2,1 și 18,9% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

În cadrul studiului, apixaban a prezentat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic sau ischemic) și a emboliei sistemice (vezi tabelul 5), comparativ cu warfarina.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/an)	Warfarină N=9081 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragic	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolie sistemică	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

În cazul pacienților randomizați pentru tratamentul cu warfarină, proporția mediană a perioadei de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR - time in therapeutic range) (INR 2-3) a fost de 66%.

Apixaban a determinat o scădere a incidenței accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice comparativ cu warfarina la diferite niveluri ale centrului TTR; în cadrul celei mai mari quartile aferente TTR în funcție de centru, riscul relativ pentru apixaban comparativ cu warfarină a fost de 0,73 (Î 95%, 0,38-1,40).

Criteriile cheie de evaluare secundare privind sângerarea majoră și decesul de orice cauză au fost testate printr-o strategie de testare ierarhică pre-specificată pentru a controla erorile generale de tip 1 din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie privind cele două sângerări majore și decesul de orice cauză (vezi tabelul 6). Odată cu

îmbunătățirea monitorizării INR, beneficiile observate pentru apixaban comparativ cu warfarina privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

Tabelul 6: Criteriile secundare de evaluare la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/an)	Warfarină N = 9052 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Rezultatele privind sângerarea				
Majoră*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Letală	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniană	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majoră + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Toate	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Alte criterii				
Deces de orice cauză	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarct miocardic	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Sângerare majoră definită conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

† Relevant clinic, non-major

Rata generală de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse în studiul ARISTOTLE a fost de 1,8% pentru apixaban și de 2,6% pentru warfarină.

Rezultatele eficacității în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS₂, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat, au fost concordante cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

Incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform ISTH (inclusiv sângerările digestive superioare, sângerările digestive inferioare și sângerările rectale) a fost de 0,76%/an cu apixaban și de 0,86%/an cu warfarină.

Rezultatele privind sângerările majore din subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS₂, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat au fost concordante cu rezultatele pentru populația generală din acest studiu.

Studiul AVERROES

În studiul AVERROES, un total de 5598 pacienți adulți, considerați de către investigatori că nu sunt candidați pentru tratamentul cu AVK, au fost randomizați pentru tratament cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [6,4%], vezi pct. 4.2) sau AAS. AAS a fost administrat în doză zilnică unică de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) sau 324 mg (6,6%), la alegerea investigatorului. Pacienții au fost expuși la substanța activă din studiu pentru o perioadă medie de 14 luni. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, scorul CHADS₂ mediu a fost de 2,0, iar 13,6% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

Motivele frecvente pentru ca un pacient să nu fie candidat la tratamentul cu AVK în studiul AVERROES au cuprins: incapacitatea/probabilitatea scăzută de a obține un INR care să se încadreze în intervalele recomandate (42,6%), refuzul pacienților de a fi tratați cu AVK (37,4%), scorul CHADS₂ = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de complianță a pacientului cu privire la respectarea instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate așteptată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

AVERROES a fost încheiat precoce pe baza recomandării Comitetului Independent de Monitorizare a Datelor din cauza dovezilor clare cu privire la scăderea incidenței accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice, cu un profil de siguranță acceptabil.

Rata generală de întrerupere din cauza reacțiilor adverse în studiul AVERROES a fost de 1,5% pentru apixaban și de 1,3% pentru AAS.

În cadrul studiului, apixaban a prezentat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic, ischemic sau nespecificat) sau a emboliei sistemice (vezi tabelul 7), comparativ cu AAS.

Tabelul 7: Rezultatele cheie privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/an)	AAS N = 2791 n (%/an)	Riscul relativ (Î 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragic	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolie sistemică	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Accident vascular cerebral, embolie sistemică, IM sau deces de cauză vasculară*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarct miocardic	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Deces de cauză vasculară	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Deces de orice cauză†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

*Evalueate prin strategie de testare secvențială concepută pentru a controla eroarea generală de tip I din studiul clinic.

† Criteriu secundar

Nu au existat diferențe semnificative statistic privind incidența sângerărilor majore între apixaban și AAS (vezi tabelul 8).

Tabelul 8: Evenimente hemoragice la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

	Apixaban N = 2798 n(%/an)	AAS N = 2780 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Majore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Letale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniene, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Toate	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Sângerare majoră definită conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

† Relevant clinic, non-major

Pacienții FANV cu SCA și/sau supuși ICP

AUGUSTUS, un studiu randomizat cu regim deschis, controlat, cu protocol factorial 2 x 2, a înrolat 4614 pacienți adulți cu FANV care au avut SCA (43%) și/sau au fost supuși ICP (56%). Toți pacienții au urmat tratament de fond cu un inhibitor P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescris conform standardului local de îngrijiri.

Pacienții au fost randomizați la un interval de până la 14 zile după SCA și/sau ICP către grupul de tratament cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe din criteriile de reducere a dozei; 4,2% au utilizat o doză mai scăzută) sau cu AVK și către

fie grupul de tratament cu AAS (81 mg o dată pe zi) sau grupul cu administrare de placebo. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, 94% din pacienții randomizați au avut un scor CHA₂DS₂-VASc > 2, și 47% au avut un scor HAS-BLED > 3. Pentru pacienții randomizați către AVK, proporția de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR) (INR 2-3) a fost de 56%, cu 32% din timp sub TTR și 12% peste TTR.

Obiectivul principal al studiului AUGUSTUS a fost să evalueze siguranța, cu un criteriu final principal de sângerare majoră ISTH sau CRNM. În comparația apixaban față de AVK, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 241 (10,5%), și respectiv 332 (14,7%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK (RR=0,69, Î 95%: 0,58, 0,82; valoarea p bilaterală <0,0001 pentru non inferioritate și p<0,0001 pentru superioritate). Pentru AVK, analizele suplimentare utilizând subgrupuri în funcție de TTR au arătat că cea mai mare incidență de sângerare a fost asociată cu cea mai scăzută cuartilă de TTR. Incidența de sângerare a fost similară între apixaban și cea mai ridicată cuartilă de TTR. În comparația AAS față de placebo, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 367 (16,1%), și respectiv la 204 (9,0%) pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo (RR=1,88, Î 95%: 1,58, 2,23; valoarea p bilaterală <0,0001).

În mod specific, la pacienții tratați cu apixaban, sângerarea majoră sau CRNM a apărut la 157 (13,7%), și respectiv 84 (7,4%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo. La pacienții tratați cu AVK, sângerarea majoră sau CRNM a apărut la 208 (18,5%), și respectiv 122 (10,8%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo.

Alte efecte ale tratamentului au fost evaluate ca obiective secundare ale studiului, cu criterii finale compuse.

În comparația apixaban față de AVK, criteriul final compus de deces sau re-spitalizare a fost atins de 541 (23,5%) și respectiv 632 (27,4%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK. Criteriul final compus de deces sau eveniment ischemic (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză a stentului sau revascularizare de urgență) a fost atins la 170 (7,4%), și respectiv 182 (7,9%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK.

În comparația AAS față de placebo, criteriul final compus de deces sau re-spitalizare a fost atins la 604 (26,2%) și respectiv 569 (24,7%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo. Criteriul final compus de deces sau eveniment ischemic (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză a stentului sau revascularizare de urgență) a fost atins la 163 (7,1%), și respectiv 189 (8,2%) de pacienți din brațul de tratament cu AAS și din brațul cu administrare de placebo.

Pacienți supuși cardioversiei

EMANATE, un studiu multicentric cu regim deschis, a înrolat 1500 de pacienți adulți care au fost fie fără tratament anterior cu anticoagulante, fie pre-tratați timp de mai puțin de 48 de ore, și programați pentru cardioversie pentru FANV. Pacienții au fost randomizați 1:1 către grupul de tratament cu apixaban sau către grupul de tratament cu heparină și/sau AVK pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Cardioversia electrică și/sau farmacologică a fost efectuată după administrarea a cel puțin 5 doze de apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați (vezi pct. 4.2)) sau la cel puțin 2 ore după administrarea unei doze de încărcare de 10 mg (sau doză de încărcare de 5 mg la pacienți selecționați (vezi pct. 4.2)) dacă a fost necesară cardioversia mai precocă. În grupul de tratament cu apixaban, la 342 de pacienți s-a administrat o doză de încărcare (la 331 de pacienți s-a administrat doza de 10 mg și la 11 pacienți s-a administrat doza de 5 mg).

Nu au existat accidente vasculare cerebrale (0%) în grupul de tratament cu apixaban (n=753) și au existat 6 (0,80%) accidente vasculare cerebrale în grupul de tratament cu heparină și/sau AVK (n=747; RR 0,00, Î 95% 0,00, 0,64). Decesele de orice cauză au avut loc la 2 pacienți (0,27%) din grupul de tratament cu apixaban și la 1 pacient (0,13%) din grupul de tratament cu heparină și/sau AVK. Nu au fost raportate evenimente de embolie sistemică.

Sângerarea majoră și evenimentele hemoragice CRNM au avut loc la 3 (0,41%) și, respectiv, 11 (1,50%) pacienți în grupul de tratament cu apixaban, comparativ cu 6 (0,83%) și, respectiv, 13 (1,80%) pacienți în grupul de tratament cu heparină și/sau AVK.

Acest studiu de explorare a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu apixaban și heparină și/sau AVK în contextul cardioversiei.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)

Programul clinic pentru adulți (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparină/warfarină, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban pentru tratamentul TVP și/sau EP (AMPLIFY) și terapia prelungită pentru prevenirea TVP și/sau a EP recurente după tratament anticoagulant cu durată între 6 și 12 luni pentru TVP și/sau EP (AMPLIFY-EXT). Ambele studii au fost studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb, multinaționale, efectuate la pacienți cu TVP proximală simptomatică sau EP simptomatică. Toate criteriile cheie de evaluare a siguranței și eficacității au fost adjuocate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea la tratament.

Studiul AMPLIFY

În studiul AMPLIFY, un număr total de 5395 pacienți adulți au fost randomizați pentru a utiliza tratament cu doză de apixaban 10 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de 7 zile, urmat de administrarea orală a dozei de apixaban 5 mg de două ori pe zi timp de 6 luni sau pentru a utiliza tratamentul cu doză de enoxaparină 1 mg/kg administrată subcutanat de două ori pe zi timp de cel puțin 5 zile (până la obținerea unei valori a INR ≥ 2) și warfarină (interval țintă al INR 2,0-3,0) administrată oral timp de 6 luni.

Vârsta medie a fost de 56,9 ani și 89,8% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane. În cazul pacienților randomizați pentru a utiliza tratament cu warfarină, proporția medie a perioadei de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (INR 2,0-3,0) a fost de 60,9. Apixaban a demonstrat o reducere a incidenței ETV simptomatice recurente sau a deceselor corelate cu ETV la diferite niveluri ale centrului TTR; în cadrul celei mai mari quartile aferente TTR în funcție de centru, riscul relativ pentru apixaban comparativ cu enoxaparină/warfarină a fost de 0,79 (Î 95%, 0,39, 1,61).

În cadrul studiului, s-a demonstrat că apixaban este non-inferior față de enoxaparină/warfarină în ceea ce privește criteriul principal combinat reprezentat de ETV recurent simptomatic adjuocat (TVP nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparină/Warfarină N=2635 n (%)	Risc relativ (Î 95%)
ETV sau decese corelate cu ETV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Decese corelate cu ETV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETV sau deces de orice cauză	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ETV sau deces de cauză CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ETV, decese corelate cu ETV sau sângerări majore	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Noninferior comparativ cu enoxaparină/warfarină (valoarea $p < 0,0001$)

Eficacitatea apixaban ca tratament inițial al ETV a fost concordantă între pacienții care au fost tratați pentru EP [risc relativ 0,9; Î 95% (0,5, 1,6)] sau TVP [risc relativ 0,8; Î 95% (0,5, 1,3)]. Eficacitatea

în cadrul subgrupurilor, inclusiv vârstă, sex, indice de masă corporală (IMC), statusul funcției renale, amploarea indexului EP, localizarea trombului în TVP și utilizarea parenterală de heparină în antecedente a fost în general concordantă.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerările majore. În cadrul studiului, apixaban a fost statistic superior enoxaparinei/warfarinei în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a siguranței [risc relativ 0,31, interval de încredere 95% (0,17, 0,55), valoarea $p < 0,0001$] (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparină/ Warfarină N=2689 n (%)	Risc relativ (ÎI 95%)
Majore	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Majore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Toate	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Sângerările majore adjudecate și sângerările CRNM indiferent de localizarea anatomică au avut în general o incidență mai redusă în grupul de tratament cu apixaban comparativ cu grupul de tratament cu enoxaparină/warfarină. Sângerările gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH adjudecate au apărut la 6 (0,2%) pacienți tratați cu apixaban și 17 (0,6%) pacienți tratați cu enoxaparină/warfarină.

Studiul AMPLIFY-EXT

În studiul AMPLIFY-EXT, un număr total de 2482 pacienți adulți a fost randomizat în grupul de tratament cu doza de apixaban 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, în grupul de tratament cu doza de apixaban 5 mg administrată oral de două ori pe zi sau în grupul cu administrare de placebo, timp de 12 luni după încheierea tratamentului anticoagulant inițial cu durată de 6 până la 12 luni. Dintre aceștia, 836 pacienți (33,7%) au participat în studiul AMPLIFY înainte de înrolarea în studiul AMPLIFY-EXT. Vârsta medie a fost de 56,7 ani și 91,7% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane.

În cadrul studiului, ambele doze de apixaban au fost statistic superioare față de placebo în ceea ce privește criteriul principal reprezentat de ETV simptomatice, recurente (TVP nonletală sau EP nonletală) sau deces de orice cauză (vezi tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Risc relativ (ÎI 95%)	
	n (%)			Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
ETV recurente sau deces de orice cauză	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Deces de orice cauză	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETV recurente sau deces asociat ETV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
ETV recurente sau deces de cauză CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Risc relativ (ÎI 95%)	
				Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
TVP nonletală†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
EP nonletală†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Deces asociat ETV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

‡ Valoarea p < 0,0001

* În cazul pacienților care au contribuit cu mai mult de un eveniment la criteriul de evaluare compus, s-a raportat numai primul eveniment (de exemplu, dacă un subiect a prezentat TVP și ulterior EP, s-a raportat numai TVP)

† A fost posibil ca subiecții individuali să prezinte mai mult de un eveniment și să fie reprezentați în ambele clasificări

Eficacitatea apixaban pentru prevenirea recurenței unui ETV s-a menținut în cadrul subgrupurilor, inclusiv vârstă, sex, IMC și statusul funcției renale.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerare majoră pe durata tratamentului. În cadrul studiului, incidența sângerărilor majore pentru ambele doze de apixaban nu a fost statistic diferită de placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența sângerărilor majore + CRNM, minore și sângerărilor per ansamblu între grupurile care au primit tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și placebo (vezi tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Risc relativ (ÎI 95%)	
				Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Majore	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Majore + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Minore	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Toate	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Sângerările gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH adjudicate au apărut la 1 (0,1%) pacient tratat cu apixaban în doză de 5 mg de două ori pe zi, la niciun pacient tratat cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi și la 1 (0,1%) pacient la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 28 de zile și <18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, privind apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 copii și adolescenți care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurent; 137 de pacienți din grupa de vârstă 1 (între 12 și <18 ani), 44 de pacienți din grupa de vârstă 2 (între 2 și <12 ani), 32 de pacienți din grupa de vârstă 3 (între 28 de zile și <2 ani) și 4 pacienți din grupa de vârstă 4 (de la naștere la < 28 de zile). Indicele TEV a fost confirmat prin imagistică și a fost atribuit independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulare SOC timp de până la 14 zile (durata medie (DS) a tratamentului cu anticoagulare SOC înainte de începerea medicației de studiu a fost de 4,8 (2,5) zile, și la 92,3% dintre pacienți a fost începută în ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport 2:1 la o formulă de apixaban adecvată vârstei (doze ajustate în funcție de greutate până la o doză de încărcare de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile

urmată de 5 mg de două ori pe zi la adulți) sau SOC. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <2 ani, SOC se va limita la heparine (UFH sau LMWH). Principala fază a tratamentului a durat de la 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta < 2 ani, și 84 de zile pentru pacienții cu vârsta > 2 ani. Pacienții cu vârsta de la 28 de zile până la < 18 ani care au fost randomizați să primească apixaban au avut opțiunea să continue tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compusul tuturor TEV-urilor recurente simptomatice și asimptomatice confirmate prin imagini și adjuocate și a deceselor legate de TEV. Niciun pacient din ambele grupuri de tratament nu a suferit decedat legat de TEV. Un număr total de 4 (2,8%) pacienți din grupul cu apixaban și 2 (2,8%) pacienți din grupul SOC au avut cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic adjuocat.

Extinderea medie a expunerii la cei 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 zile la 67 (46,9%) de pacienți. Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost compusul sângerărilor majore și CRNM și a fost observat la 2 (1,4%) pacienți cu apixaban față de 1 (1,4%) pacienți cu SOC, cu un RR de 0,99 (Î 95% 0,1;10,8). În toate cazurile, această situație s-a referit la o sângerare CRNM. Sângerări minore au fost raportate la 51 (35,7%) pacienți din grupul cu apixaban și 21 (29,6%) pacienți din grupul cu SOC, cu un RR de 1,19 (Î 95% 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care satisface unul sau mai multe dintre următoarele criterii: o (i) sângerare letală; (ii) sângerare clinică, asociată cu o scădere a HGB de cel puțin 20 g/L (2 g/dL) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerare care este retroperitoneală, pulmonară, intracraniană sau implică altfel sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-o sală de operație (include radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care satisface una sau ambele următoare: (i) sângerare excesivă pentru care se administrează un produs din sânge și care nu este direct atribuită stării medicale de bază a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenție medicală sau chirurgicală pentru restabilirea hemostazei, alta decât cea dintr-o sală de operație.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă excesivă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus pentru sângerare majoră sau pentru sângerare non-majoră, relevante din punct de vedere clinic. Sângerarea menstruală, a fost clasificată ca un eveniment de sângerare minor, mai degrabă decât semnificativ clinic non-major.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extensie și au fost tratați cu apixaban, nu a fost raportat niciun eveniment de TEV recurent simptomatic sau asimptomatic sau de mortalitate legată de TEV. Niciun pacient din faza de extensie nu a prezentat un eveniment atribuit de sângerare majoră sau CRNM. Opt (8/53; 15,1%) pacienți din faza de extensie au prezentat evenimente de sângerare minoră.

Au existat 3 decese în grupul cu apixaban și 1 decedat în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate de către investigator ca nefiind legate de tratament. Niciunul dintre aceste decese nu a fost cauzat de un eveniment de TEV sau hemoragie, conform adjuocării efectuate de către comitetul independent de adjuocare a evenimentelor.

Baza de date pentru siguranța apixaban la pacienți copii și adolescenți se bazează pe studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenția TEV recurent, suplimentată cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV, și studiul CV185118 cu doză unică. Acesta include 970 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 568 au primit apixaban.

Nu există nicio indicație autorizată la copii și adolescenți pentru profilaxia primară a TEV.

Prevenirea ETV la copii și adolescenți cu leucemie acută limfoblastică sau limfom limfoblastic (LAL, LL)

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta ≥1 până la <18 ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând asparaginază prin

intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprofilaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 13). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

Tabelul 13: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL

Intervalul de greutate	Mod de administrare
6 până la <10,5 kg	0,5 mg de două ori pe zi
10,5 până la <18 kg	1 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	1,5 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	2 mg de două ori pe zi
≥35 kg	2,5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost un complex între tromboza venoasă profundă non-letală, atribuită, simptomatică și asimptomatică, embolia pulmonară, tromboza sinusului venos cerebral și decesul legat de tromboembolismul venos. Incidența criteriului final principal de evaluare a eficacității a fost de 31 (12,1%) în brațul de tratament cu apixaban, față de 45 (17,6%) în brațul cu terapie de îngrijire standard. Reducerea riscului relativ nu a atins o semnificație.

Criteriile finale de evaluare a siguranței au fost atribuite în conformitate cu criteriile ISTH. Criteriul final principal de evaluare a siguranței, sângerarea majoră, a avut loc la 0,8% dintre pacienții din fiecare braț de tratament. Sângerarea CRNM a avut loc la 11 pacienți (4,3%) din brațul de tratament cu apixaban și la 3 pacienți (1,2%) din brațul cu terapie de îngrijire standard. Cel mai frecvent eveniment hemoragic CRNM care a contribuit la diferența de tratament a fost epistaxisul cu intensitate ușoară spre medie. Evenimentele hemoragice minore au avut loc la 37 pacienți din brațul de tratament cu apixaban (14,5%) și la 20 pacienți (7,8%) din brațul cu terapie de îngrijire standard.

Prevenirea tromboembolismului (TE) la copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la <18 ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprofilaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 14). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 zile.

Tabelul 14: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE

Intervalul de greutate	Mod de administrare
6 până la <9 kg	1 mg de două ori pe zi
9 până la <12 kg	1,5 mg de două ori pe zi
12 până la <18 kg	2 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	3 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	4 mg de două ori pe zi
≥35 kg	5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a siguranței, compus din sângerarea ISTH atribuită, definită majoră, și sângerarea CRNM, a avut loc la 1 (0,8%) din 126 de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și la 3 (4,8%) din 62 de pacienți din brațul cu terapie de îngrijire standard. Criteriile finale secundare de evaluare a siguranței de sângerare majoră atribuită, sângerare CRNM, și toate evenimentele hemoragice, au fost similare ca incidență în cadrul celor două brațe de tratament. Criteriul final secundar de evaluare a siguranței reprezentat de întrerupere a medicamentului din cauza evenimentelor adverse, intoleranței sau sângerării a fost raportat la 7 (5,6%) subiecți din brațul de tratament cu apixaban și la 1 (1,6%) subiect din brațul cu terapie de îngrijire standard. Niciun pacient din niciunul din cele două brațe de tratament nu a prezentat un eveniment tromboembolic. Nu au existat decese în niciunul din cele două brațe de tratament.

Acest studiu a fost proiectat prospectiv pentru prezentarea descriptivă a eficacității și siguranței, din cauza incidenței anticipate scăzute a ET și evenimentelor hemoragice la această grupă de pacienți. Din cauza incidenței observate scăzute a ET în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a raportului risc beneficiu.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eliquis pentru tratamentul tromboembolismului venos la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La adulți, biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu modifică ASC sau C_{max} în cazul utilizării dozei de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

În cazul administrării orale de doze mai mici de 10 mg, apixaban demonstrează o farmacocinetică liniară cu creșterile proporționale ale dozei. La doze ≥ 25 mg, apixaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu scăderea biodisponibilității. Parametrii expunerii la apixaban prezintă variabilitate mică până la moderată, reflectată printr-o variabilitate individuală și interindividuală de ~20% CV și respectiv de ~30% CV.

În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, dizolvate în 30 ml de apă, expunerea a fost comparabilă cu cea în urma administrării orale a 2 comprimate de 5 mg întregi. În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, amestecate cu 30 g de piure de fructe, C_{max} și ASC au fost cu 21% și respectiv 16% mai mici, comparativ cu administrarea a 2 comprimate de 5 mg întregi. Scăderea expunerii nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg, zdrobit, dizolvat în 60 ml de glucoză 5% și administrat prin sondă nazogastrică, expunerea a fost similară cu cea observată în alte studii clinice în care subiecților sănătoși li s-a administrat oral o doză unică de un comprimat de apixaban 5 mg.

Luând în considerare profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza al apixaban, rezultatele de biodisponibilitate din cadrul studiilor desfășurate sunt aplicabile dozelor mai mici de apixaban.

Copii și adolescenți

Apixaban este absorbit rapid, atingând concentrația maximă (C_{max}) la aproximativ 2 ore după administrarea dozei unice.

Distribuție

La adulți, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție (V_{SE}) este de aproximativ 21 litri.

Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La adulți, din doza administrată de apixaban, aproximativ 25% se regăsește sub forma metaboliților, în timp ce majoritatea a fost regăsită în materiile fecale. La adulți, eliminarea pe cale renală a apixaban a reprezentat aproximativ 27% din clearance-ul total. În studiile clinice și nonclinice, a fost observată contribuția suplimentară la eliminare prin excreție biliară și excreție directă la nivelul tractului intestinal.

La adulți, apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore.

La copii și adolescenți, apixaban are un clearance total aparent de aproximativ 3,0 l/oră.

O-demetilarea și hidroxilarea la fracțiunea 3-oxopiperidinil reprezintă locurile majore de metabolizare. Apixaban este metabolizat în principal pe calea CYP3A4/5, cu intervenții minore ale CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2J2. Apixaban sub forma nemodificată este principala componentă activă în plasma umană, fără metaboliți activi prezenți în circulație. Apixaban este un substrat al proteinelor transportoare, gp-P (glicoproteina-P) și proteinei de rezistență față de cancerul mamar (BCRP - breast cancer resistance protein).

Nu sunt disponibile date privind legarea apixabanului de proteine plasmatice specifice la copii și adolescenți.

Vârstnici

Pacienții vârstnici (peste 65 ani) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, având o valoare medie ASC cu aproximativ 32% mai mare și fără a prezenta diferențe ale C_{max} .

Insuficiența renală

Nu s-a observat nicio influență a disfuncției renale asupra concentrației plasmatice maxime a apixaban. În urma evaluării prin măsurarea clearance-ului creatininei, a existat o creștere a expunerii la apixaban corelată cu scăderea funcției renale. Față de persoanele cu clearance-ul creatininei normal, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei de 30-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min), concentrațiile plasmatice ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut niciun efect evident asupra legăturii dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa.

La subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), ASC pentru apixaban a crescut cu 36% atunci când s-a administrat o singură doză de apixaban 5 mg imediat după hemodializă, comparativ cu valoarea observată la subiecții cu funcție renală normală. Hemodializa, inițiată la două ore după administrarea unei singure doze de apixaban 5 mg, a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la acești subiecți cu BRST, corespunzând unui clearance prin dializă pentru apixaban de 18 ml/min. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

La pacienții copii cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² de suprafață corporală (s.c.). În studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care defineau insuficiența renală severă în funcție de sex și de vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 15 de mai jos; fiecare corespunde unei RFG_e < 30 ml/min/1,73 m² s.c. pentru pacienți cu vârsta ≥ 2 ani.

Tabelul 15: Pragurile de eligibilitate a RFGe pentru studiul CV185325

Vârsta postnatală (sex)	Intervalul de referință RFG (ml/min/1,73 m ²)	Pragul de eligibilitate a RFGe*
1 săptămână (masculin și feminin)	41 ± 15	≥ 8
2–8 săptămâni (masculin și feminin)	66 ± 25	≥ 12
> 8 săptămâni până la < 2 ani (masculin și feminin)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ani (masculin și feminin)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ani (masculin)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ani (feminin)	126 ± 22	≥ 30

* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, acolo unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns unei RFGe sub care un pacient potențial a fost considerat ca având „o funcție renală inadecvată” care i-a interzis participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca o RFGe < 30% pentru 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință RFG pentru vârstă și gen. Valorile pragului la pacienții cu vârstă < 2 ani corespund unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârstă > 2 ani.

Pacienții copii și adolescenți cu rate ale filtrării glomerulare ≤ 55 ml/min/1,73 m² nu au participat la studiul CV185325, deși cei cu niveluri ușoare până la moderate de insuficiență renală (RFGe ≥ 30 până < 60 ml/min/1,73 m² s.c.) au fost eligibili. Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la toți pacienții copii și adolescenți tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

Într-un studiu ce a comparat 8 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, scor Child-Pugh A 5 (n=6) și 6 (n=2) cu 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, scor Child-Pugh B 7 (n=6) și scor 8 (n=2), cu 16 voluntari sănătoși de control, farmacocinetica și farmacodinamia apixaban după o doză unică de 5 mg nu au fost modificate la subiecții cu insuficiență hepatică. Modificările privind activitatea anti-factor Xa și ale INR au fost comparabile între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Sex

Expunerea la apixaban a fost cu aproximativ 18% mai mare la femei față de bărbați.

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de sex nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Origine etnică și rasă

Rezultatele studiilor de fază I nu au evidențiat diferențe ale farmacocineticii apixaban între subiecții albi/caucazieni, asiatici și aparținând rasei negre/afroamericani. Rezultatele din analize populaționale de farmacocinetică la pacienți tratați cu apixaban au fost, în general, în concordanță cu cele din studiile de fază I.

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de origine etnică și rasă nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Greutate corporală

Comparând expunerea la apixaban la subiecți cu greutatea corporală de 65 până la 85 kg față de cei cu greutate corporală > 120 kg, a rezultat o expunere cu aproximativ 30% mai mică, în timp ce greutatea corporală < 50 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mare.

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă, crescut în trepte în funcție de greutatea corporală.

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a apixaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (activitatea anti-factor Xa [AXA], INR, TP, aPTT) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (0,5 – 50 mg). Relația dintre concentrația plasmatică de apixaban și activitatea anti-factor Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul liniar. Relația FC/FD observată la pacienți a fost în concordanță cu cea stabilită la subiecții sănătoși.

În mod similar, rezultatele evaluării FC/FD a apixabanului la copii și adolescenți indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AXA. Acest lucru este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale și toxicitatea juvenilă.

Efectele majore observate în studiile de toxicitate după doze repetate au fost acelea legate de acțiunea farmacodinamică a apixaban asupra parametrilor de coagulare a sângelui. În studiile de toxicitate, a fost observată fie o mică tendință de apariție a sângerărilor, fie niciuna. Cu toate acestea, deoarece acest rezultat se poate datora unei sensibilități mai scăzute la modelele animale față de om, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție atunci când se extrapolează la om.

În laptele de la femele de șobolan, a fost găsit un raport mare între concentrația în lapte și cea plasmatică a apixaban (C_{max} de aproximativ 8, ASC de aproximativ 30), posibil pe baza mecanismului de transport activ în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din AluminIU/PVC-PVdC. Cutii cu 14, 20, 28, 56, 60, 168 și 200 comprimate filmate.
Blistere perforate cu doze unitare din AluminIU/PVC-PVdC, cu 100x1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 mai 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 0,15 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține apixaban 0,15 mg

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de 0,15 mg conține până la 124 mg de sucroză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule ambalate în capsule care trebuie deschise.

Granulele sunt de culoare albă sau alburie. Ele sunt furnizate într-o capsulă cu un corp transparent și capac galben opac, care trebuie deschis înainte de administrare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 4 kg și <5 kg

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți de la vârsta de 28 de zile până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza recomandată de apixaban se bazează pe greutatea pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1.

Doza trebuie ajustată în funcție de nivelul greutății corporale pe măsură ce tratamentul avansează. La pacienții care cântăresc ≥ 35 kg, Eliquis 2,5 mg și 5 mg comprimate filmate poate fi administrat de două ori pe zi, fără a se depăși doza zilnică maximă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Eliquis 2,5 mg și 5 mg comprimate filmate pentru instrucțiuni de dozare.

Pentru greutățile care nu apar în tabelul cu schema de dozare, nu se pot furniza recomandări de dozare.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți, în funcție de greutatea în kg

Forme farmaceutice	Greutatea corporală (kg)	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
		Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
Granule ambalate în capsule care trebuie deschise 0,15 mg	între 4 și <5	0,6 mg de două ori pe zi	1,2 mg	0,3 mg de două ori pe zi	0,6 mg
Granule drajeiate în plic 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	între 5 și <6	1 mg de două ori pe zi	2 mg	0,5 mg de două ori pe zi	1 mg
	între 6 și <9	2 mg de două ori pe zi	4 mg	1 mg de două ori pe zi	2 mg
	între 9 și <12	3 mg de două ori pe zi	6 mg	1,5 mg de două ori pe zi	3 mg
	între 12 și <18	4 mg de două ori pe zi	8 mg	2 mg de două ori pe zi	4 mg
	între 18 și <25	6 mg de două ori pe zi	12 mg	3 mg de două ori pe zi	6 mg
	între 25 și <35	8 mg de două ori pe zi	16 mg	4 mg de două ori pe zi	8 mg
Comprimate filmate 2,5 mg și 5,0 mg	≥35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Pe baza ghidurilor de tratament pentru TEV la copii și adolescenți, întreaga durată a tratamentului trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Omiterea administrării unei doze

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat ce este observată, și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată doar în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea dozelor regulate de două ori pe zi în ziua următoare, așa cum este recomandat.

Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulante parenterale la Eliquis (și *viceversa*) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis, trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Eliquis atunci când valoarea INR (international normalized ratio) este < 2.

Schimbarea tratamentului de la Eliquis la AVK

Nu sunt disponibile date referitoare la copii și adolescenți.

La trecerea pacienților de la tratamentul cu Eliquis la tratamentul cu AVK, administrarea Eliquis trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Eliquis și cu AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză de Eliquis programată. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Eliquis și AVK trebuie continuată până când INR este ≥ 2.

Insuficiență renală

Pacienți adulți

La pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarele recomandări:

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor (vezi mai sus subtitlul referitor la Reducerea dozelor). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.4 și 5.2):

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2), nu este necesară ajustarea dozelor la copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Eliquis este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A sau clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT)/aspartat aminotransferază (AST) $> 2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Eliquis trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Eliquis, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Greutatea corporală

Administrarea Apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă crescută în trepte în funcție de greutate corporală (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta între 28 de zile și sub 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent. Nu sunt disponibile date la nou-născuți și pentru alte indicații (vezi și pct. 5.1). Prin urmare, Eliquis nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite pentru indicația de prevenire a tromboembolismului. Datele disponibile în prezent despre prevenirea tromboembolismului sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală

Fiecare capsulă care trebuie deschisă este numai pentru o singură utilizare.

Capsula care trebuie deschisă **NU TREBUIE** înghițită. Capsula trebuie deschisă și întregul conținut trebuie presărat în lichid și administrat. Eliquis granule trebuie amestecat fie cu apă, fie cu formulă de lapte praf pentru sugari, așa cum este descris în instrucțiunile de utilizare (IFU). Amestecul lichid trebuie administrat în termen de 2 ore de la preparare. Alternativ, pentru pacienții care au dificultăți de înghițire, amestecul lichid poate fi administrat prin intermediul unui tub de gastrostomie și al unui tub nazogastric.

Instrucțiuni detaliate de utilizare a acestui medicament sunt furnizate în instrucțiunile de utilizare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme cerebrale sau medulare recente, intervenție chirurgicală la nivelul creierului recentă, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intramedulare sau intracerebrale majore.
- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran etexilat, etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2), în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau atunci când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de hemoragie

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau apixaban trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Este recomandat să fie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Administrarea apixaban trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (vezi pct. 5.1).

Este disponibil un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban pentru adulți. Totuși, siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la copii (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică pentru utilizarea produselor PCC cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la pacienții copii și adolescenți și adulți cărora li s-a administrat apixaban.

Interacțiuni cu alte medicamente care afectează hemostaza

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antitrombotice crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Este necesară prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic.

După o intervenție chirurgicală, nu se recomandă administrarea concomitentă cu apixaban a altor inhibitori ai agregării plachetare (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu fibrilație atrială și afecțiuni care necesită tratament antitrombotic unic sau dublu, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale, comparativ cu riscurile potențiale, înainte de asocierea acestui tratament cu apixaban.

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Pacienții cu proteze valvulare cardiace

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu se recomandă utilizarea de apixaban.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care prezintă teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 48 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau înainte de proceduri invazive cu risc de sângerare moderat sau crescut. Acestea includ intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângeri semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil.

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de proceduri invazive cu risc scăzut de sângerare. Acestea includ intervențiile

în care este de așteptat ca orice sângerare care apare să fie minimă, să nu fie critică din punct de vedere al localizării sau să fie ușor de controlat.

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul crescut de sângerare. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

Administrarea apixaban trebuie reluată cât mai repede posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală atunci când situația clinică permite acest lucru și când a fost stabilită o hemostază adecvată (pentru cardioversie, vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială, tratamentul cu apixaban nu trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Întreruperea temporară

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixaban, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive plasează pacienții la risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Nu sunt disponibile date cu privire la momentul plasării sau al îndepărtării cateterului neuraxial la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea apixaban și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune de scurtă durată.

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale permanente trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi, de asemenea, crescut de puncțiile epidurale sau spinale traumatizante sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor, disfuncții ale intestinului sau vezicii urinare). Dacă se constată o compromitere neurologică, sunt necesare diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției neuraxiale, medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sau la cei care urmează să utilizeze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban cu catetere intratecale sau epidurale permanente. În cazul în care există o asemenea necesitate și, în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale apixaban, trebuie să existe un interval de 20-30 ore (adică de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de apixaban și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi administrată la cel puțin 5 ore după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor medicamentelor anticoagulante noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, este recomandată precauție maximă atunci când apixaban se utilizează în prezența acestuia.

Pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau

embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea apixaban nu au fost stabilite în aceste contexte clinice.

Pacienți cu cancer în evoluție

Pacienții cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolism venos, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri (vezi și pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienți copii și adolescenți

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală gravă și, prin urmare, aceștia nu trebuie să primească apixaban (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți adulți

Date clinice limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) concentrațiile plasmatice ale apixaban sunt crescute, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea TEV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) și pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Greutatea corporală

La adulți, greutatea corporală scăzută (< 60 kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Apixaban este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificare Child-Pugh clasa A sau clasa B) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice ALT/AST $> 2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. De aceea, apixaban trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Înainte de inițierea administrării apixaban, trebuie efectuată testarea funcției hepatice.

Interacțiuni cu inhibitori atât ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4), cât și ai glicoproteinei-P (gp-P)

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament

sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P, de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste medicamente pot crește de 2 ori expunerea la apixaban (vezi pct. 4.5) sau de mai mult de 2 ori în prezența factorilor adiționali care cresc expunerea la apixaban (de exemplu insuficiența renală severă).

Interacțiuni cu inductori atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P

Utilizarea concomitentă a apixaban cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la apixaban. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu fibrilație atrială, au fost observate eficacitate scăzută și un risc mai mare de sângerare la administrarea apixaban concomitent cu inductori puternici, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, comparativ cu utilizarea apixaban în monoterapie.

La pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.5):

- pentru tratamentul TEV, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inductori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

Apixaban nu a fost studiat în studii clinice la pacienți cu intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold pentru a se putea evalua eficacitatea și siguranța la acești pacienți. Ca urmare, nu este recomandat acestor pacienți.

Parametrii de laborator

Testele de coagulare [de exemplu, timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT)] sunt modificate, așa cum este de așteptat, ca urmare a mecanismului de acțiune al apixaban. Modificările observate ale acestor teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici, și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

Informații despre excipienți

Eliquis conține sucroză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți. Datele de interacțiune menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar avertizările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic atât al CYP3A4, cât și al gp-P, a determinat o creștere de 2 ori a valorii medii a ASC și de 1,6 ori a valorii medii a C_{max} pentru apixaban.

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P, de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu, amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină, verapamil) să determine în măsură mai mică creșterea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când acesta este administrat concomitent cu medicamente care nu sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P. De exemplu, administrarea de diltiazem (360 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor slab al gp-P, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,3 ori a C_{max} pentru apixaban. Administrarea de naproxen (500 mg doză unică), un inhibitor al gp-P, dar nu și al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Administrarea de claritromicină (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al gp-P și un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,6 ori, respectiv de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban.

Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și rifampicină, un inductor puternic, atât al CYP3A4 cât și al gp-P, a determinat o scădere cu aproximativ 54% și, respectiv, cu 42% a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Utilizarea apixaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozelor de apixaban atunci când este administrat concomitent cu asemenea medicamente; totuși, la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea TEV în intervenții chirurgicale electiv de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente.

Apixaban nu este recomandat pentru tratamentul TVP și al EP la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante, inhibitori ai agregării plachetare, ISRS/IRSN și AINS

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF se administrează în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu AAS 325 mg o dată pe zi.

În studiile de fază I, administrarea apixaban în asociere cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) sau cu combinația de clopidogrel 75 mg și AAS 162 mg o dată pe zi sau cu prasugrel (doza de 60 mg, urmată de doza de 10 mg o dată pe zi) nu a evidențiat o creștere relevantă a timpului de sângerare sau inhibarea suplimentară a agregării trombocitare, comparativ cu administrarea medicamentelor antitrombocitare fără apixaban. Creșterea valorilor testelor de coagulare (TP, INR și aPTT) a fost concordantă cu efectele apixaban administrat în monoterapie.

Administrarea de naproxen (500 mg), un inhibitor al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. În cazul apixaban au fost observate creșteri corespunzătoare ale valorilor testelor de coagulare. Nu au fost observate modificări ale efectului naproxenului asupra agregării trombocitare induse pe calea acidului arahidonic și nu a fost

observată o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de apixaban și naproxen.

În ciuda acestor dovezi clinice, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antitrombotice sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență concomitent cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori ai P2Y₁₂, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării trombocitare (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu apixaban (vezi pct. 4.4).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Alte tratamente concomitente

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative clinic atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu atenolol sau famotidină. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu atenolol 100 mg nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii apixaban. În urma administrării în asociere a celor două medicamente, valorile medii ale ASC și $C_{\max}$ au fost cu 15% și, respectiv, cu 18% mai mici decât în cazul administrării doar a apixaban. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu famotidină 40 mg nu a avut niciun efect asupra ASC sau $C_{\max}$ pentru apixaban.

Efectul apixaban asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* cu apixaban au demonstrat că nu există efect inhibitor asupra activității CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 sau CYP3A4 ($CI_{50} > 45 \mu M$) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 ($CI_{50} > 20 \mu M$), la concentrații care sunt semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la pacienți. Apixaban nu a avut efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 la concentrații de până la $20 \mu M$. Ca urmare, nu este de așteptat ca apixaban să modifice eliminarea prin metabolizare a medicamentelor administrate concomitent și care sunt metabolizate de către aceste enzime. Apixaban nu este un inhibitor semnificativ al gp-P.

În studii efectuate la voluntari sănătoși, așa cum este descris mai jos, apixaban nu a modificat semnificativ farmacocinetica digoxinului, naproxenului sau a atenololului.

Digoxin

Administrarea concomitentă a apixaban (20 mg o dată pe zi) și a digoxinului (0,25 mg o dată pe zi), un substrat al gp-P, nu a modificat ASC sau $C_{\max}$ pentru digoxin. Ca urmare, apixaban nu inhibă transportul substratului mediat de către gp-P.

Naproxen

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de naproxen (500 mg), un AINS utilizat frecvent, nu a avut niciun efect asupra ASC sau $C_{\max}$ pentru naproxen.

Atenolol

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de atenolol (100 mg), un betablocant utilizat frecvent, nu a modificat farmacocinetica atenololului.

Cărbune activat

Administrarea de cărbune activat reduce expunerea la apixaban (vezi pct. 4.9).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți. Datele de interacțiune menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile la animale nu au arătat efecte adverse directe sau indirecte referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea apixaban în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apixaban sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele disponibile din studiile la animale au demonstrat excreția apixaban în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugar.

Trebuie luată decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/să nu se înceapă tratamentul cu apixaban, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile cu apixaban administrat la animale au demonstrat că nu există niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eliquis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Grupa de pacienți adulți

Apixaban a fost investigat în cadrul a peste 7 studii clinice de fază III care au înrolat peste 21.000 pacienți: peste 5.000 pacienți în studiile privind pTEV, peste 11.000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4.000 pacienți în studiile privind tratamentul TEV (tTEV), pentru o expunere totală medie de 20 zile, 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele (vezi tabelul 2 pentru profilul reacțiilor adverse și categoriile de frecvență în funcție de indicație).

În studiile privind pETV, în total, 11% dintre pacienții tratați cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse. Incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 10% în studiile care au comparat apixaban cu enoxaparină.

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

În studiile privind tTEV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 15,6% în studiul care a comparat apixaban cu enoxaparină/warfarină și de 13,3% în studiul care a comparat apixaban cu placebo (vezi pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) la adulți pentru pTEV, FANV și tTEV și la copii și adolescenți cu vârsta între 28 zile și < 18 ani pentru tTEV și prevenirea TEV recurent.

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în Tabelul 2 pentru copii și adolescenți sunt derivate din studiul CV185325, în care aceștia au primit apixaban pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Tabelul 2: Reacțiile adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente [‡]
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*	Frecvente
Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Hemoragie cerebrală [†]	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>				
Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)	Rare	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>				
Hemoragie, hematom	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială legată de efectuarea unei proceduri)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Hemoragie intraabdominală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
Epistaxis	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hemoptizie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie la nivelul căilor respiratorii	Cu frecvență necunoscută	Rare	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie hemoroidală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie bucală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Rare	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie retroperitoneală	Cu frecvență necunoscută	Rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
Valori anormale ale testelor funcției hepatice, creșterea aspartat aminotransferazei, creșterea fosfatazei alcaline în sânge, creșterea bilirubinemiei în sânge	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Creșterea gama-glutamyltranspeptidazei	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creșterea alanin aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
Erupții cutanate tranzitorii	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Eritem multiform	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
Hemoragie la nivel muscular	Rare	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
Hematurie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Nefropatie legată de anticoagulante	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>				
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente [§]
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
Sângerare la locul de aplicare	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>				
Testul sângerării oculte pozitiv	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>				
Contuzii	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie traumatică	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

* Nu au existat cazuri de prurit generalizat în studiul clinic CV185057 (prevenirea pe termen lung a TEV).

† Termenul „hemoragie cerebrală” cuprinde toate hemoragiile intracraniene sau intraspinale (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacția anafilactică, hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

§ Include sângerări menstruale abundente, sângerări intermenstruale și hemoragii vaginale.

Copii și adolescenți

Siguranța apixaban a fost investigată în 1 studiu clinic de fază I și 3 studii clinice de fază II/III care au inclus 970 pacienți. Dintre aceștia, 568 au primit una sau mai multe doze de apixaban pentru o expunere medie totală de 1, 24, 331 și respectiv 80 de zile (vezi pct. 5.1). Pacienților li s-au administrat doze ajustate în funcție de greutate dintr-o formă farmaceutică de apixaban corespunzătoare vârstei.

În mod global, profilul de siguranță al apixaban la copii și adolescenți cu vârsta de la 28 de zile până la < 18 ani a fost similar cu cel de la adulți și a fost în general concordant în cadrul diferitelor grupe de vârstă la de copii și adolescenți.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copii și adolescenți au fost epistaxisul și hemoragia vaginală anormală (vezi Tabelul 2 pentru profilul reacțiilor adverse și al frecvențelor în funcție de indicație).

La copii și adolescenți, epistaxisul (foarte frecvent), hemoragia vaginală anormală (foarte frecvent), hipersensibilitatea și anafilaxia (frecvent), pruritul (frecvent), hipotensiunea arterială (frecvent), hematochezia (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecia (frecvent) și hemoragia postprocedurală (frecvent) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca la copiii și adolescenții din brațul cu îngrijire standard; singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca frecventă în cadrul brațului cu îngrijire standard. În toate cazurile cu excepția unuia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la copiii și adolescenții care au primit chimioterapie concomitentă pentru o afecțiune malignă subiacentă.

Utilizarea apixaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau evidente la nivelul oricărui țesut sau organ, care pot determina anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea acestora pot fi diferite, în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerării (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice controlate, administrarea orală de apixaban la subiecți adulți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg de două ori pe zi timp de 7 zile sau 50 mg o dată pe zi timp de 3 zile) nu a avut reacții adverse clinic relevante.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ASC pentru apixaban cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut impact asupra C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al apixaban a scăzut de la 13,4 ore în cazul în care apixaban a fost administrat singur la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore în cazul administrării de cărbune activat la 2 și la 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în abordare terapeutică supradozajului cu apixaban sau al ingestiei accidentale a acestuia.

Hemodializa a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la subiecții adulți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), atunci când s-a administrat oral o singură doză de apixaban 5 mg. Prin urmare, este

puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa la adulți (vezi pct. 4.4). Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți tratați cu apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și aceasta poate fi titrată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu a fost stabilit la copii și adolescenți un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere și transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie luată în considerare consultația efectuată de un medic specialist cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF02

Mecanism de acțiune

Apixaban este un inhibitor puternic, cu administrare orală, reversibil, direct și înalt selectiv, al factorului Xa. Pentru acțiunea sa antitrombotică nu este necesară interacțiunea cu antitrombina III. Apixaban inhibă factorul Xa atât în formă liberă, cât și în cea de la nivelul trombilor, precum și activitatea protrombinazei. Apixaban nu are efecte directe asupra agregării trombocitare, dar inhibă în mod indirect agregarea plachetară indusă de trombină. Prin inhibarea factorului Xa, apixaban previne atât formarea trombinei, cât și dezvoltarea trombilor. Studiile preclinice cu apixaban pe modelele la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică în prevenirea trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale apixaban reflectă mecanismul său de acțiune (inhibarea FXa). Ca urmare a inhibării FXa, apixaban prelungește timpii testelor de coagulare, de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT). La adulți, modificările observate ale acestor teste de coagulare la dozele terapeutice așteptate sunt mici și au o mare variabilitate. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixaban. La testul de generare a trombinei, apixaban a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Apixaban are și activitate anti-factor Xa (AXA), evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale AXA, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Rezultatele studiilor cu apixaban la copii și adolescenți indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și AXA este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al

FXa. Rezultatele AXA prezentate mai jos au fost obținute cu ajutorul testului STA® Liquid Anti-Xa Apixaban.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 9 până la ≥ 35 kg în studiul CV185155, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) $C_{\min ss}$ și $C_{\max ss}$ de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 2,5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185362, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) $C_{\min ss}$ și $C_{\max ss}$ de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185325, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) $C_{\min ss}$ și $C_{\max ss}$ de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

Expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru studiile efectuate la copii și adolescenți sugerează că fluctuația de la maxim la minim la starea de echilibru a concentrațiilor apixaban și nivelurile AXA au fost de aproximativ 3 ori (min, max: 2,65-3,22) în populația generală.

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, privind apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 copii și adolescenți care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurent; 137 de pacienți din grupa de vârstă 1 (între 12 și <18 ani), 44 de pacienți din grupa de vârstă 2 (între 2 și <12 ani), 32 de pacienți din grupa de vârstă 3 (între 28 de zile și <2 ani) și 4 pacienți din grupa de vârstă 4 (de la naștere la <28 de zile). Indicele TEV a fost confirmat prin imagistică și a fost atribuit independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulare SOC timp de până la 14 zile (durata medie (DS) a tratamentului cu anticoagulare SOC înainte de începerea medicației de studiu a fost de 4,8 (2,5) zile, și la 92,3% dintre pacienți a fost începută în ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport 2:1 la o formulă de apixaban adecvată vârstei (doze ajustate în funcție de greutate până la o doză de încărcare de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile urmată de 5 mg de două ori pe zi la adulți) sau SOC. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, SOC a constat în heparine cu greutate moleculară mică (LMWH), heparine nefracționate (UFH) sau antagoniști ai vitaminei K (VKA). Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <2 ani, SOC se va limita la heparine (UFH sau LMWH). Principala fază a tratamentului a durat de la 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta <2 ani, și 84 de zile pentru pacienții cu vârsta >2 ani. Pacienții cu vârsta de la 28 de zile până la <18 ani care au fost randomizați să primească apixaban au avut opțiunea să continue tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compusul tuturor TEV-urilor recurente simptomatice și asimptomatice confirmate prin imagini și adjuocate și a deceselor legate de TEV. Niciun pacient din ambele grupuri de tratament nu a suferit deces legat de TEV. Un număr total de 4 (2,8%) pacienți din grupul cu apixaban și 2 (2,8%) pacienți din grupul SOC au avut cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic adjuocat.

Extinderea medie a expunerii la cei 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 zile la 67 (46,9%) de pacienți. Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost compusul sângerărilor majore și CRNM și a fost observat la 2 (1,4%) pacienți cu apixaban față de 1 (1,4%) pacient cu SOC, cu un RR de 0,99 (Î 95% 0,1;10,8). În toate cazurile, această situație s-a referit la o sângerare CRNM. Sângerări minore au fost raportate la 51 (35,7%) pacienți din grupul cu apixaban și 21 (29,6%) pacienți din grupul cu SOC, cu un RR de 1,19 (Î 95% 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care satisface unul sau mai multe dintre următoarele criterii: o (i) sângerare letală; (ii) sângerare clinică, asociată cu o scădere a Hgb de cel puțin 20 g/l (2 g/dl) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerare care este retroperitoneală, pulmonară, intracraniană sau implică altfel sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-o sală de operație (include radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care satisface una sau ambele următoare: (i) sângerare excesivă pentru care se administrează un produs din sânge și care nu este direct atribuită stării medicale de bază a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenție medicală sau chirurgicală pentru restabilirea hemostazei, alta decât într-o sală de operație.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă excesivă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus pentru sângerare majoră sau pentru sângerare non-majoră, relevante din punct de vedere clinic. Sângerarea menstruală, a fost clasificată ca un eveniment de sângerare minor, mai degrabă decât non-major relevant din punct de vedere clinic.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extensie și au fost tratați cu apixaban, nu a fost raportat niciun eveniment de TEV recurent simptomatic sau asimptomatic sau de mortalitate legată de TEV. Niciun pacient din faza de extensie nu a prezentat un eveniment atribuit de sângerare majoră sau CRNM. Opt (8/53; 15,1%) pacienți din faza de extensie au prezentat evenimente de sângerare minoră.

Au existat 3 decese în grupul cu apixaban și 1 deces în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate de către investigator ca nefiind legate de tratament. Niciunul dintre aceste decese nu a fost cauzat de un eveniment de TEV sau hemoragie, conform adjuocării efectuate de către comitetul independent de adjuocare a evenimentelor.

Baza de date pentru siguranța apixaban la pacienți copii și adolescenți se bazează pe studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenția TEV recurent, suplimentată cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV, și studiul CV185118 cu doză unică. Acesta include 970 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 568 au primit apixaban.

Nu există nicio indicație autorizată la copii și adolescenți pentru profilaxia primară a TEV.

Prevenirea TEV la copiii și adolescenții cu leucemie acută limfoblastică sau limfom limfoblastic (LAL, LL)

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta ≥ 1 până la <18 ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând asparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprofilaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, crescut în trepte în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doză de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 3). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

Tabelul 3: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL

Intervalul de greutate corporală	Mod de administrare
6 până la <10,5 kg	0,5 mg de două ori pe zi
10,5 până la <18 kg	1 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	1,5 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	2 mg de două ori pe zi
≥35 kg	2,5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost un compozit format din cazurile adjudicate, simptomatice și asimptomatice, de tromboză venoasă profundă non-letală, embolism pulmonar, tromboza sinusului venos cerebral și deces legat de tromboembolism venos. Incidența criteriului final principal de evaluare a eficacității a fost de 31 (12,1%) în brațul de tratament cu apixaban, față de 45 (17,6%) în brațul cu terapie de îngrijire standard. Reducerea riscului relativ nu a atins semnificativitatea.

Criteriile finale de evaluare a siguranței au fost atribuite în conformitate cu criteriile ISTH. Criteriul final principal de evaluare a siguranței, sângerarea majoră, a avut loc la 0,8% dintre pacienții din fiecare braț de tratament. Sângerarea CRNM a avut loc la 11 pacienți (4,3%) din brațul de tratament cu apixaban și la 3 pacienți (1,2%) din brațul cu terapie de îngrijire standard. Cel mai frecvent eveniment hemoragic CRNM care a contribuit la diferența de tratament a fost epistaxisul cu intensitate ușoară spre medie. Evenimentele hemoragice minore au avut loc la 37 pacienți din brațul de tratament cu apixaban (14,5%) și la 20 pacienți (7,8%) din brațul cu terapie de îngrijire standard.

Prevenirea tromboembolismului (TE) la copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la <18 ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprofilaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 4). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata medie de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 de zile.

Tabelul 4: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE

Intervalul de greutate corporală	Mod de administrare
6 până la <9 kg	1 mg de două ori pe zi
9 până la <12 kg	1,5 mg de două ori pe zi
12 până la <18 kg	2 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	3 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	4 mg de două ori pe zi
≥35 kg	5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a siguranței, compus din sângerarea ISTH adjudecată, definită ca majoră, și sângerarea CRNM, a avut loc la 1 (0,8%) din 126 de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și la 3 (4,8%) din 62 de pacienți din brațul cu terapie de îngrijire standard. Criteriile finale

secundare de evaluare a siguranței reprezentate de evenimentele de sângerare majoră adjudicate, sângerare CRNM și toate evenimentele hemoragice, au fost similare ca incidență în cadrul celor două brațe de tratament. Criteriul final secundar de evaluare a siguranței reprezentat de întreruperea administrării medicamentului din cauza evenimentelor adverse, intoleranței sau sângerării a fost raportat la 7 (5,6%) subiecți din brațul de tratament cu apixaban și la 1 (1,6%) subiect din brațul cu terapie de îngrijire standard. Niciun pacient din niciunul din cele două brațe de tratament nu a prezentat un eveniment tromboembolic. Nu au existat decese în niciunul din cele două brațe de tratament.

Acest studiu a fost proiectat prospectiv pentru prezentarea descriptivă a eficacității și siguranței, din cauza incidenței anticipate scăzute a ET și evenimentelor hemoragice la această grupă de pacienți. Din cauza incidenței scăzute a ET observate în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a raportului risc beneficiu.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eliquis pentru tratamentul tromboembolismului venos la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Apixaban este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) la copii și adolescenți la aproximativ 2 ore după administrarea dozei unice.

La adulți, biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu modifică ASC sau C_{max} în cazul utilizării dozei de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

În cazul administrării orale de doze mai mici de 10 mg, apixaban demonstrează o farmacocinetică liniară cu creșterile proporționale ale dozei. La doze ≥ 25 mg, apixaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu scăderea biodisponibilității. Parametrii expunerii la apixaban prezintă variabilitate mică până la moderată, reflectată printr-o variabilitate intra-individuală și inter-individuală de ~20% CV și respectiv de ~30% CV.

În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, dizolvate în 30 ml de apă, expunerea a fost comparabilă cu cea în urma administrării orale a 2 comprimate de 5 mg întregi. În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, amestecate cu 30 g de piure de fructe, C_{max} și ASC au fost cu 21% și respectiv 16% mai mici, comparativ cu administrarea a 2 comprimate de 5 mg întregi. Scăderea expunerii nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg zdrobit, dizolvat în 60 ml de glucoză 5% în apă și administrat prin sondă nazogastrică, expunerea a fost similară cu cea observată în alte studii clinice în care subiecților sănătoși li s-a administrat oral o doză unică de un comprimat de apixaban 5 mg.

Luând în considerare profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza al apixaban, rezultatele de biodisponibilitate din cadrul studiilor desfășurate sunt aplicabile dozelor mai mici de apixaban.

Distributie

La adulți, legarea de proteinele plasmatice la om este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 21 litri.

Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La om, din doza de apixaban administrată, aproximativ 25% se regăsește sub forma metaboliților, în timp ce majoritatea a fost regăsită în materiile fecale. La adulți, eliminarea pe cale renală a apixaban reprezintă aproximativ 27% din clearance-ul total. În studiile clinice și nonclinice, a fost observată contribuția suplimentară la eliminare prin excreție biliară și excreție directă la nivelul tractului intestinal, respectiv.

La adulți, apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore.

La copii și adolescenți, apixaban are un clearance total aparent de aproximativ 3,0 l/oră.

O-demetilarea și hidroxilarea la fracțiunea 3-oxopiperidinil reprezintă locurile majore de metabolizare. Apixaban este metabolizat în principal pe calea CYP3A4/5, cu contribuții minore ale CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2J2. Apixaban sub forma nemodificată este principala componentă activă în plasma umană, fără metaboliți activi prezenți în circulație. Apixaban este un substrat al proteinelor transportoare, gp-P și proteinei de rezistență față de cancerul mamar (BCRP).

Insuficiență renală

La pacienții copii cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² de suprafață corporală (s.c.). În studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care defineau insuficiența renală severă în funcție de sex și de vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 5 de mai jos; fiecare corespunde unei RFG_e < 30 ml/min/1,73 m² s.c. pentru pacienți cu vârsta ≥ 2 ani.

Tabelul 5: Pragurile de eligibilitate a RFG_e pentru studiul CV185325

Vârsta postnatală (sex)	Intervalul de referință RFG (ml/min/1,73 m ²)	Pragul de eligibilitate a RFG _e *
1 săptămână (masculin și feminin)	41 ± 15	≥ 8
2–8 săptămâni (masculin și feminin)	66 ± 25	≥ 12
> 8 săptămâni până la < 2 ani (masculin și feminin)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ani (masculin și feminin)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ani (masculin)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ani (feminin)	126 ± 22	≥ 30

* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, acolo unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns unei RFG_e sub care un pacient potențial a fost considerat ca având „o funcție renală inadecvată” care i-a interzis participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca o RFG_e < 30% pentru 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință RFG pentru vârstă și gen. Valorile pragului la pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unei RFG_e < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârsta > 2 ani.

Pacienții copii și adolescenți cu ratele filtrării glomerulare ≤ 55 ml/min/1,73 m² nu au participat la studiul CV185325, deși cei cu niveluri ușoare până la moderate de insuficiență renală (RFG_e ≥ 30 până < 60 ml/min/1,73 m² s.c.) au fost eligibili. Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la toți pacienții copii și adolescenți tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La adulți nu s-a observat nicio influență a disfuncției renale asupra concentrației plasmatice maxime a apixaban. În urma evaluării prin măsurarea clearance-ului creatininei, a existat o creștere a expunerii la apixaban corelată cu scăderea funcției renale. Față de persoanele cu clearance-ul creatininei normal, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei de 30-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min), concentrațiile plasmatice ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut

niciun efect evident asupra legăturii dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa.

La subiecții adulți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), ASC pentru apixaban a crescut cu 36% atunci când s-a administrat o singură doză de apixaban 5 mg imediat după hemodializă, comparativ cu valoarea observată la subiecții cu funcție renală normală. Hemodializa, inițiată la două ore după administrarea unei singure doze de apixaban 5 mg, a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la acești subiecți cu BRST, corespunzând unui clearance prin dializă pentru apixaban de 18 ml/min. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Într-un studiu ce a comparat 8 subiecți adulți cu insuficiență hepatică ușoară, scor Child-Pugh A 5 (n = 6) și scor 6 (n = 2) cu 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, scor Child-Pugh B 7 (n = 6) și scor 8 (n = 2), cu 16 voluntari sănătoși de control, farmacocinetica și farmacodinamia apixaban după o doză unică de 5 mg nu au fost modificate la subiecții cu insuficiență hepatică. Modificările privind activitatea anti-factor Xa și ale INR au fost comparabile între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

Sex

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de sex nu au fost studiate la copii și adolescenți.

La adulți, expunerea la apixaban a fost cu aproximativ 18% mai mare la femei față de bărbați.

Origine etnică și rasă

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de originea etnică și rasă nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Greutatea corporală

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală.

La adulți, comparând expunerea la apixaban la subiecți cu greutatea corporală de 65 până la 85 kg, greutatea corporală >120 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mică, în timp ce greutatea corporală <50 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mare.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) între concentrația plasmatică a apixaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (activitatea anti-factor Xa [AXA], INR, TP, aPTT) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (0,5 – 50 mg). În mod similar, rezultatele evaluării FC/FD a apixabanului la copii și adolescenți indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AXA. Acest lucru este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul

carcinogenic, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale și toxicitatea juvenilă.

Efectele majore observate în studiile de toxicitate după doze repetate au fost acelea legate de acțiunea farmacodinamică a apixaban asupra parametrilor de coagulare a sângelui. În studiile de toxicitate, a fost observată fie o mică creștere a tendinței la sângerare, fie niciuna. Cu toate acestea, deoarece acest rezultat se poate datora unei sensibilități mai scăzute la modelele animale față de om, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție atunci când se extrapolează la om.

În laptele femelelor de șobolan a fost găsit un raport mare între concentrația în lapte și cea plasmatică a apixaban (C_{max} de aproximativ 8, ASC de aproximativ 30), posibil pe baza mecanismului de transport activ în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul granulelor

Hipromeloză (E464)

Sfere de zahăr (compuse din sirop de zahăr, amidon de porumb (E1450) și sucroză)

Învelișul capsulei

Gelatină (E441)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de imprimare neagră

Șelac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Oxid negru de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Odată amestecat cu apa sau formula de lapte praf pentru sugari, amestecul de lichide trebuie utilizat în termen de 2 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu folie de sigilare aplicată prin inducție și capac din polipropilenă securizat împotriva deschiderii de către copii, ambalate într-o cutie.

Fiecare flacon conține 28 de capsule care trebuie deschise.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni detaliate de preparare și administrare a dozei sunt furnizate în instrucțiunile de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 mai 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 0,5 mg granulă drajeformată în plic
Eliquis 1,5 mg granule drajefiate în plic
Eliquis 2 mg granule drajefiate în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Eliquis 0,5 mg granulă drajeformată în plic

Fiecare plic conține o granulă drajeformată cu apixaban 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză 10 mg (vezi pct. 4.4).

Eliquis 1,5 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține trei granule drajefiate cu apixaban 0,5 mg (1,5 mg).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză 30 mg (vezi pct. 4.4).

Eliquis 2,0 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține patru granule drajefiate cu apixaban 0,5 mg (2 mg).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză 40 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule drajefiate de 0,5 mg ambalate în plicuri de 0,5, 1,5 și 2 mg.
Culoare roz și formă rotundă (diametru 3 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 5 kg și <35 kg

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți de la vârsta de 28 de zile până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial (vezi pct. 5.1).

Doza recomandată de apixaban se bazează pe greutatea pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Doza trebuie ajustată în funcție de nivelul greutății corporale pe măsură ce tratamentul avansează. La pacienții care cântăresc ≥ 35 kg, Eliquis 2,5 mg și 5 mg comprimate filmate poate fi administrat de două ori pe zi, fără a se depăși doza zilnică maximă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Eliquis 2,5 mg și 5 mg comprimate filmate pentru instrucțiuni de administrare.

Pentru greutatea corporală care nu apare în tabelul cu schema de dozare, nu se pot furniza recomandări de dozare.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți, în funcție de greutatea în kg

Forme farmaceutice	Greutatea corporală (kg)	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
		Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
Granule ambalate în capsule care trebuie deschise 0,15 mg	între 4 și <5	0,6 mg de două ori pe zi	1,2 mg	0,3 mg de două ori pe zi	0,6 mg
Granule drajefiate în plic 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	între 5 și <6	1 mg de două ori pe zi	2 mg	0,5 mg de două ori pe zi	1 mg
	între 6 și <9	2 mg de două ori pe zi	4 mg	1 mg de două ori pe zi	2 mg
	între 9 și <12	3 mg de două ori pe zi	6 mg	1,5 mg de două ori pe zi	3 mg
	între 12 și <18	4 mg de două ori pe zi	8 mg	2 mg de două ori pe zi	4 mg
	între 18 și <25	6 mg de două ori pe zi	12 mg	3 mg de două ori pe zi	6 mg
	între 25 și <35	8 mg de două ori pe zi	16 mg	4 mg de două ori pe zi	8 mg
Comprimate drajefiate 2,5 mg și 5,0 mg	≥35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Pe baza ghidurilor de tratament pentru TEV la copii și adolescenți, întreaga durată a tratamentului trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Omiterea administrării unei doze

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat ce este observată, și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată doar în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea dozelor regulate de două ori pe zi în ziua următoare, așa cum este recomandat.

Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulate parenterale la Eliquis (și viceversa) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Eliquis, trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Eliquis atunci când valoarea INR (international normalized ratio) este < 2.

Schimbarea tratamentului de la Eliquis la AVK

Nu sunt disponibile date referitoare la copii și adolescenți.

La trecerea pacienților de la tratamentul cu Eliquis la tratamentul cu AVK, administrarea Eliquis trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Eliquis și cu AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză de Eliquis programată. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Eliquis și VKA trebuie continuată până când INR este ≥ 2 .

Insuficiență renală

Pacienți adulți

La pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarele recomandări:

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor (vezi mai sus subtitlul referitor la Reducerea dozelor). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.4 și 5.2):

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2), nu este necesară ajustarea dozelor la copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Eliquis este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A sau clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT)/aspartat aminotransferază (AST) $> 2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Eliquis trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Eliquis, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Greutatea corporală

Administrarea Apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim de doză fixă cu creștere în trepte în funcție de greutate corporală (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta între 28 de zile și sub 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent. Nu sunt disponibile date la nou-născuți și pentru alte indicații (vezi și pct. 5.1). Prin urmare, Eliquis nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite pentru indicația de prevenire a tromboembolismului. Datele disponibile în prezent despre prevenirea tromboembolismului sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală

Fiecare plic este de unică folosință. Eliquis granule drajefiate trebuie amestecat cu apă, formulă de lapte praf pentru sugari, suc de mere sau piure de mere, așa cum este descris în instrucțiunile de utilizare (IFU). Amestecul lichid trebuie administrat în termen de 2 ore. Amestecul în piure de mere trebuie administrat imediat. Alternativ, pentru pacienții care au dificultăți de înghițire, amestecul lichid poate fi administrat prin intermediul unui tub de gastrostomie și al unui tub nazogastric.

Instrucțiuni detaliate de utilizare a acestui medicament sunt furnizate în instrucțiunile de utilizare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme cerebrale sau medulare recente, intervenție chirurgicală la nivelul creierului recentă, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intramedulare sau intracerebrale majore.
- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran etexilat, etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2), în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau atunci când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de hemoragie

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau apixaban trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Este recomandat să fie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de

hemoragie. Administrarea apixaban trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu, în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (vezi pct. 5.1).

Este disponibil un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban pentru adulți. Totuși, siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la copii (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică pentru utilizarea produselor PCC cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la pacienții copii și adolescenți și adulți cărora li s-a administrat apixaban.

Interacțiuni cu alte medicamente care afectează hemostaza

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antitrombotice crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Este necesară prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic.

După o intervenție chirurgicală, nu se recomandă administrarea concomitentă cu apixaban a altor inhibitori ai agregării trombocitare (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu fibrilație atrială și afecțiuni care necesită tratament antiplachetar unic sau dublu, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale, comparativ cu riscurile potențiale, înainte de asocierea acestui tratament cu apixaban.

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Pacienții cu proteze valvulare cardiace

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu se recomandă utilizarea de apixaban.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care prezintă teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 48 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau înainte de proceduri invazive cu risc de sângerare moderat sau crescut. Acestea includ intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângeri semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil.

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de proceduri invazive cu risc scăzut de sângerare. Acestea includ intervențiile în care este de așteptat ca orice sângerare care apare să fie minimă, să nu fie critică din punct de vedere al localizării sau să fie ușor de controlat.

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul crescut de sângerare. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

Administrarea apixaban trebuie reluată cât mai repede posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală atunci când situația clinică permite acest lucru și când a fost stabilită o hemostază adecvată (pentru cardioversie, vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială, tratamentul cu apixaban nu trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Întreruperea temporară

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixaban, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive plasează pacienții la risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Nu sunt disponibile date cu privire la momentul plasării sau al îndepărtării cateterului neuraxial la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea apixaban și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune de scurtă durată.

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale permanente trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi, de asemenea, crescut de puncțiile epidurale sau spinale traumatizante sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu amorteală sau slăbiciune la nivelul picioarelor, disfuncții ale intestinului sau vezicii urinare). Dacă se constată o compromitere neurologică, sunt necesare diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției neuraxiale, medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sau la cei care urmează să utilizeze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban cu catetere intratecale sau epidurale permanente. În cazul în care există o asemenea necesitate și, în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale apixaban, trebuie să existe un interval de 20-30 ore (de exemplu de 2 x timpul de înjumătățire plasmatică) între ultima doză de apixaban și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi administrată la cel puțin 5 ore după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor medicamentelor anticoagulante noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, este recomandată precauție maximă atunci când apixaban se utilizează în prezența acestuia.

Pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea apixaban nu au fost stabilite în aceste contexte clinice.

Pacienți cu cancer în evoluție

Pacienții cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolism venos, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri (vezi și pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienți copii și adolescenți

Apixaban nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală gravă și, drept urmare, aceștia nu trebuie să primească apixaban (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți adulți

Date clinice limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) concentrațiile plasmatice ale apixaban sunt crescute, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea TEV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) și pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Greutatea corporală

La adulți, greutatea corporală scăzută (< 60 kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Apixaban este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A sau clasa B) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice ALT/AST $> 2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. De aceea, apixaban trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Înainte de inițierea administrării apixaban, trebuie efectuată testarea funcției hepatice.

Interacțiuni cu inhibitori atât ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4), cât și ai glicoproteinei-P (gp-P)

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P, de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste medicamente pot crește de 2 ori expunerea la apixaban (vezi pct. 4.5) sau de mai mult de 2 ori în prezența factorilor adiționali care cresc expunerea la apixaban (de exemplu insuficiența renală severă).

Interacțiuni cu inductori, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P

Utilizarea concomitentă a apixaban cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la apixaban. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu fibrilație atrială, au fost observate eficacitate scăzută și un risc mai mare de sângerare la administrarea apixaban concomitent cu inductori puternici, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, comparativ cu utilizarea apixaban în monoterapie.

La pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.5):

- pentru tratamentul TEV, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inductori puternici atât ai CYP 3A4, cât și ai gp-P (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

Apixaban nu a fost studiat în studii clinice la pacienți cu intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold pentru a se putea evalua eficacitatea și siguranța la acești pacienți. Ca urmare, nu este recomandat acestor pacienți.

Parametrii de laborator

Testele de coagulare [de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT)] sunt afectate, așa cum este de așteptat, ca urmare a mecanismului de acțiune al apixaban. Modificările observate ale acestor teste de coagulare la doza terapeutică așteptată sunt mici, și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

Informații despre excipienți

Eliquis conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per cgranulă drajefiată, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

Datele de interacțiune menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar avertizările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic atât al CYP3A4, cât și al gp-P, a determinat o creștere de 2 ori a valorii medii a ASC și de 1,6 ori a valorii medii a C_{max} pentru apixaban.

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai gp-P, de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu, amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină, verapamil) să determine în măsură mai mică creșterea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când acesta este administrat concomitent cu medicamente care nu sunt inhibitori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P. De exemplu, administrarea de diltiazem (360 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor slab al gp-P, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,3 ori a C_{max} pentru apixaban. Administrarea de naproxen (500 mg doză unică), un inhibitor al gp-P, dar nu și al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Administrarea de claritromicină (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al gp-P și un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,6 ori, respectiv de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban.

Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și rifampicină, un inductor puternic atât al CYP3A4, cât și al gp-P, a determinat o scădere cu aproximativ 54% și, respectiv, cu 42% a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Utilizarea apixaban concomitent cu alți inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozelor de apixaban atunci când este administrat concomitent cu asemenea medicamente; totuși, la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici atât ai CYP3A4, cât și ai gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea TEV în intervenții chirurgicale electiv de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente.

Apixaban nu este recomandat pentru tratamentul TVP și al EP la pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici, atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante, inhibitori ai agregării trombocitare, ISRS/IRSN și AINS

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF se administrează în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

După administrarea de enoxaparină (40 mg în doză unică) în asociere cu apixaban (5 mg în doză unică) a fost observat un efect aditiv al activității anti-factor Xa.

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu AAS 325 mg o dată pe zi.

În studiile de fază I, administrarea apixaban în asociere cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) sau cu combinația de clopidogrel 75 mg și AAS 162 mg o dată pe zi sau cu prasugrel (doza de 60 mg, urmată de doza de 10 mg o dată pe zi) nu a evidențiat o creștere relevantă a timpului de sângerare sau

inhibarea suplimentară a agregării plachetare, comparativ cu administrarea medicamentelor antitrombocitare fără apixaban. Creșterea valorilor testelor de coagulare (TP, INR și aPTT) a fost concordantă cu efectele apixaban administrat în monoterapie.

Administrarea de naproxen (500 mg), un inhibitor al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. În cazul apixaban au fost observate creșteri corespunzătoare ale valorilor testelor de coagulare. Nu au fost observate modificări ale efectului naproxenului asupra agregării plachetare induse pe calea acidului arahidonic și nu a fost observată o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă de apixaban și naproxen.

În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antitrombocitare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență concomitent cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori ai P2Y₁₂, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării trombotice (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu apixaban (vezi pct. 4.4).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg zilnic.

Alte tratamente concomitente

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative clinic atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu atenolol sau famotidină. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu atenolol 100 mg nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii apixaban. În urma administrării în asociere a celor două medicamente, valorile medii ale ASC și C_{max} au fost cu 15% și, respectiv, cu 18% mai mici decât în cazul administrării doar a apixaban. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu famotidină 40 mg nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru apixaban.

Efectul apixaban asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* cu apixaban au demonstrat că nu există efect inhibitor asupra activității CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 sau CYP3A4 ($CI_{50} > 45 \mu M$) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 ($CI_{50} > 20 \mu M$), la concentrații care sunt semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la pacienți. Apixaban nu a avut efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 la concentrații de până la 20 μM . Ca urmare, nu este de așteptat ca apixaban să modifice eliminarea prin metabolizare a medicamentelor administrate concomitent și care sunt metabolizate de către aceste enzime. Apixaban nu este un inhibitor semnificativ al gp-P.

În studii efectuate la voluntari sănătoși, așa cum este descris mai jos, apixaban nu a modificat semnificativ farmacocinetica digoxinului, naproxenului sau a atenololului.

Digoxin

Administrarea concomitentă a apixaban (20 mg o dată pe zi) și a digoxinului (0,25 mg o dată pe zi), un substrat al gp-P, nu a modificat ASC sau C_{max} pentru digoxin. Ca urmare, apixaban nu inhibă transportul substratului mediat de către gp-P.

Naproxen

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de naproxen (500 mg), un AINS utilizat frecvent, nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru naproxen.

Atenolol

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de atenolol (100 mg), un betablocant utilizat frecvent, nu a modificat farmacocinetica atenololului.

Cărbune activat

Administrarea de cărbune activat reduce expunerea la apixaban (vezi pct. 4.9).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți. Datele de interacțiune menționate mai jos au fost obținute la adulți, iar atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea apixaban în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apixaban sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele disponibile din studiile la animale au demonstrat excreția apixaban în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugar.

Trebuie luată decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/să nu se înceapă tratamentul cu apixaban, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile cu apixaban administrat la animale au demonstrat că nu există niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eliquis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Grupa de pacienți adulți

Apixaban a fost investigat în cadrul a peste 7 studii clinice de fază III care au înrolat peste 21.000 pacienți: peste 5.000 pacienți în studiile privind pTEV, peste 11.000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4.000 pacienți în studiile privind tratamentul TEV (tTEV), pentru o expunere totală medie de 20 zile, 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele (vezi Tabelul 2 pentru profilul reacțiilor adverse și categoriile de frecvență în funcție de indicație).

În studiile privind pETV, în total, 11% dintre pacienții tratați cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse. Incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 10% în studiile care au comparat apixaban cu enoxaparină.

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

În studiile privind tETV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 15,6% în studiul care a comparat apixaban cu enoxaparină/warfarină și de 13,3% în studiul care a comparat apixaban cu placebo (vezi pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) la adulți pentru pTEV, FANV și tTEV și la copii și adolescenți cu vârsta între 28 zile și < 18 ani pentru tTEV și prevenirea TEV recurent.

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în Tabelul 2 pentru copii și adolescenți sunt derivate din studiul CV185325, în care aceștia au primit apixaban pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent.

Tabelul 2: Reacțiile adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente [†]
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*	Frecvente
Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Hemoragie cerebrală [†]	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>				

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)	Rare	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>				
Hemoragie, hematom	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială legată de efectuarea unei proceduri)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie intraabdominală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
Epistaxis	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
hemoptizie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie la nivelul căilor respiratorii	Cu frecvență necunoscută	Rare	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie hemoroidală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie bucală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Rare	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie retroperitoneală	Cu frecvență necunoscută	Rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
Valori anormale ale testelor funcției hepatice, creșterea aspartat aminotransferazei, creșterea fosfatazei alcaline în sânge, creșterea bilirubinemiei în sânge	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
Creșterea gama-glutamyltranspeptidazei	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creșterea alanin aminotransferazei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
Erupții cutanate tranzitorii	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Eritem multiform	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
Hemoragie la nivel muscular	Rare	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
Hematurie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Nefropatie legată de anticoagulante	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente ^s
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
Sângerare la locul de aplicare	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>				
Testul sângerării oculte pozitiv	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>				
Contuzii	Frecvente	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului),	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Prevenirea TEV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pTEV)	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tTEV), la pacienți adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani
secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie				
Hemoragie traumatică	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

* Nu au existat cazuri de prurit generalizat în studiul clinic CV185057 (prevenirea pe termen lung a TEV).

† Termenul „hemoragie cerebrală” cuprinde toate hemoragiile intracraniene sau intraspinale (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacția anafilactică, hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

§ Include sângerări menstruale abundente, sângerări intermenstruale și hemoragii vaginale.

Copii și adolescenți

Siguranța apixaban a fost investigată în 1 studiu clinic de fază I și 3 studii clinice de fază II/III care au inclus 970 pacienți. Dintre aceștia, 568 au primit una sau mai multe doze de apixaban pentru o expunere medie totală de 1, 24, 331 și respectiv 80 de zile (vezi pct. 5.1). Pacienților li s-au administrat doze ajustate în funcție de greutate dintr-o formă farmaceutică de apixaban corespunzătoare vârstei.

În mod global, profilul de siguranță al apixaban la copii și adolescenți cu vârsta de la 28 de zile până la < 18 ani a fost similar cu cel de la adulți și a fost în general concordant în cadrul diferitelor grupe de vârstă la de copii și adolescenți.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copii și adolescenți au fost epistaxisul și hemoragia vaginală anormală (vezi Tabelul 2 pentru profilul reacțiilor adverse și al frecvențelor în funcție de indicație).

La copii și adolescenți, epistaxisul (foarte frecvent), hemoragia vaginală anormală (foarte frecvent), hipersensibilitatea și anafilaxia (frecvent), pruritul (frecvent), hipotensiunea arterială (frecvent), hematochezia (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecia (frecvent) și hemoragia postprocedurală (frecvent) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca la copiii și adolescenții din brațul cu îngrijire standard; singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca frecventă în cadrul brațului cu îngrijire standard. În toate cazurile cu excepția uneia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la copiii și adolescenții care au primit chimioterapie concomitentă pentru o afecțiune malignă subiacentă.

Utilizarea apixaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau evidente la nivelul oricărui țesut sau organ, care pot determina anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea acestora pot fi diferite, în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerării (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice controlate, administrarea orală de apixaban la subiecți adulți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg de două ori pe zi timp de 7 zile sau 50 mg o dată pe zi timp de 3 zile) nu a avut reacții adverse clinic relevante.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ASC pentru apixaban cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut impact asupra C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al apixaban a scăzut de la 13,4 ore în cazul în care apixaban a fost administrat singur la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore în cazul administrării de cărbune activat la 2 și la 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban sau al ingestiei accidentale a acestuia.

Hemodializa a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la subiecții adulți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), atunci când s-a administrat oral o singură doză de apixaban 5 mg. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (adexanet alfa) la adulți (vezi pct. 4.4). Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durată de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți tratați cu apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și aceasta poate fi titrată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu a fost stabilit la copii și adolescenți un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere și transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie luată în considerare consultația efectuată de un medic specialist cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF02

Mecanism de acțiune

Apixaban este un inhibitor puternic, cu administrare orală, reversibil, direct și înalt selectiv, al factorului Xa. Pentru acțiunea sa antitrombotică nu este necesară interacțiunea cu antitrombina III. Apixaban inhibă factorul Xa atât în formă liberă, cât și în cea de la nivelul trombilor, precum și activitatea protrombinazei. Apixaban nu are efecte directe asupra agregării trombocitare, dar inhibă în mod indirect agregarea plachetară indusă de trombină. Prin inhibarea factorului Xa, apixaban previne atât formarea trombinei, cât și dezvoltarea trombilor. Studiile preclinice cu apixaban pe modelele la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică în prevenirea trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale apixaban reflectă mecanismul său de acțiune (inhibarea FXa). Ca urmare a inhibării FXa, apixaban prelungește timpii testelor de coagulare, de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT). La adulți, modificările observate ale acestor teste de coagulare la dozele terapeutice așteptate sunt mici și au o mare variabilitate. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixaban. La testul de generare a trombinei, apixaban a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Apixaban are și activitate anti-factor Xa (AXA), evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale AXA, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Rezultatele studiilor cu apixaban la copii și adolescenți indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și AXA este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa. Rezultatele AXA prezentate mai jos au fost obținute cu ajutorul testului STA® Liquid Anti-Xa Apixaban.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 9 până la ≥ 35 kg în studiul CV185155, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 2,5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185362, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la ≥ 35 kg în studiul CV185325, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV) C_{minss} și C_{maxss} de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

Expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru studiile efectuate la copii și adolescenți sugerează că fluctuația de la maxim la minim la starea de echilibru a concentrațiilor apixaban și nivelurile AXA au fost de aproximativ 3 ori (min, max: 2,65-3,22) în populația generală.

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, privind apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 copii și adolescenți care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurent; 137 de pacienți din grupa de vârstă 1 (între 12 și <18 ani), 44 de pacienți din grupa de vârstă 2 (între 2 și <12 ani), 32 de pacienți din grupa de vârstă 3 (între 28 de zile și <2 ani) și 4 pacienți din grupa de vârstă 4 (de la naștere la <28 de zile). Indicele TEV a fost confirmat prin imagistică și a fost atribuit independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulare SOC timp de până la 14 zile (durata medie (DS) a tratamentului cu anticoagulare SOC înainte de începerea medicației de studiu a fost de 4,8 (2,5) zile, și la 92,3% dintre pacienți a fost începută în ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport 2:1 la o formulă de apixaban adecvată vârstei (doze ajustate în funcție de greutate până la o doză de încărcare de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile urmată de 5 mg de două ori pe zi la adulți) sau SOC. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, SOC a constatat în heparine cu greutate moleculară mică (LMWH), heparine nefracționate (UFH) sau antagoniști ai vitaminei K (VKA). Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <2 ani, SOC se va limita la heparine (UFH sau LMWH). Principala fază a tratamentului a durat de la 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta <2 ani, și 84 de zile pentru pacienții cu vârsta >2 ani. Pacienții cu vârsta de la 28 de zile până la <18 ani care au fost randomizați să primească apixaban au avut opțiunea să continue tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compusul tuturor TEV-urilor recurente simptomatice și asimptomatice confirmate prin imagini și adjudecate și a deceselor legate de TEV. Niciun pacient din ambele grupuri de tratament nu a suferit deces legat de TEV. Un număr total de 4 (2,8%) pacienți din grupul cu apixaban și 2 (2,8%) pacienți din grupul SOC au avut cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic adjudecat.

Extinderea medie a expunerii la cei 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 zile la 67 (46,9%) de pacienți. Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost compusul sângerărilor majore și CRNM și a fost observat la 2 (1,4%) pacienți cu apixaban față de 1 (1,4%) pacient cu SOC, cu un RR de 0,99 (ÎI 95% 0,1; 10,8). În toate cazurile, această situație s-a referit la o sângerare CRNM. Sângerări minore au fost raportate la 51 (35,7%) pacienți din grupul cu apixaban și 21 (29,6%) pacienți din grupul cu SOC, cu un RR de 1,19 (ÎI 95% 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care satisface unul sau mai multe dintre următoarele criterii: o (i) sângerare letală; (ii) sângerare clinică, asociată cu o scădere a HGB de cel puțin 20 g/L (2 g/dL) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerare care este retroperitoneală, pulmonară, intracraniană sau implică altfel sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-o sală de operație (care include radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care satisface una sau ambele următoare: (i) sângerare excesivă pentru care se administrează un produs din sânge și care nu este direct atribuită stării medicale de bază a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenție medicală sau chirurgicală pentru restabilirea hemostazei, alta decât într-o suită de operare.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă excesivă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus pentru sângerare majoră sau pentru sângerare non-majoră, relevante din punct de vedere clinic. Sângerarea menstruală, a fost clasificată ca un eveniment de sângerare minor, mai degrabă decât non-major relevant din punct de vedere clinic.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extensie și au fost tratați cu apixaban, nu a fost raportat niciun eveniment de TEV recurent simptomatic sau asimptomatic sau de mortalitate legată de TEV. Niciun pacient din faza de extensie nu a prezentat un eveniment atribuit de sângerare majoră sau CRNM. Opt (8/53; 15,1%) pacienți din faza de extensie au prezentat evenimente de sângerare minoră.

Au existat 3 decese în grupul cu apixaban și 1 deces în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate de către investigator ca nefiind legate de tratament. Niciunul dintre aceste decese nu a fost cauzat de un eveniment de TEV sau hemoragie, conform adjudecării efectuate de către comitetul independent de adjudecare a evenimentelor.

Baza de date pentru siguranța apixaban la pacienți copii și adolescenți se bazează pe studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenția TEV recurent, suplimentată cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV, și studiul CV185118 cu doză unică. Acesta include 970 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 568 au primit apixaban.

Nu există o indicație autorizată la copii și adolescenți pentru profilaxia primară a tromboembolismului venos (TEV).

Prevenirea TEV la copiii și adolescenții cu leucemie acută limfoblastică sau limfom limfoblastic (LAL, LL)

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta ≥ 1 până la <18 ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând asparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprolifaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 3). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

Tabelul 3: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL

Intervalul de greutate corporală	Mod de administrare
6 până la $<10,5$ kg	0,5 mg de două ori pe zi
10,5 până la <18 kg	1 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	1,5 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	2 mg de două ori pe zi
≥ 35 kg	2,5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost un compozit format din cazurile adjudecate, simptomatice și asimptomatice, de tromboză venoasă profundă non-letală, embolism pulmonar, tromboza sinusului venos cerebral și deces legat de tromboembolism venos. Incidența criteriului final principal de evaluare a eficacității a fost de 31 (12,1%) în brațul de tratament cu apixaban, față de 45 (17,6%) în brațul cu terapie de îngrijire standard. Reducerea riscului relativ nu a atins semnificativitatea.

Criteriile finale de evaluare a siguranței au fost atribuite în conformitate cu criteriile ISTH. Criteriul final principal de evaluare a siguranței, sângerarea majoră, a avut loc la 0,8% dintre pacienții din fiecare braț de tratament. Sângerarea CRNM a avut loc la 11 pacienți (4,3%) din brațul de tratament cu apixaban și la 3 pacienți (1,2%) din brațul cu terapie de îngrijire standard. Cel mai frecvent eveniment hemoragic CRNM care a contribuit la diferența de tratament a fost epistaxisul cu intensitate ușoară spre medie. Evenimentele hemoragice minore au avut loc la 37 pacienți din brațul de tratament cu apixaban (14,5%) și la 20 pacienți (7,8%) din brațul cu terapie de îngrijire standard.

Prevenirea tromboembolismului (TE) la copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la <18 ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprofilaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 4). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata medie de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 de zile.

Tabelul 4: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE

Intervalul de greutate corporală	Mod de administrare
6 până la <9 kg	1 mg de două ori pe zi
9 până la <12 kg	1,5 mg de două ori pe zi
12 până la <18 kg	2 mg de două ori pe zi
18 până la <25 kg	3 mg de două ori pe zi
25 până la <35 kg	4 mg de două ori pe zi
≥35 kg	5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a siguranței, compus din sângerarea ISTH adjudecată, definită ca majoră, și sângerarea CRNM, a avut loc la 1 (0,8%) din 126 de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și la 3 (4,8%) din 62 de pacienți din brațul cu terapie de îngrijire standard. Criteriile finale secundare de evaluare a siguranței reprezentate de evenimentele de sângerare majoră adjudecate, sângerare CRNM și toate evenimentele hemoragice, au fost similare ca incidență în cadrul celor două brațe de tratament. Criteriul final secundar de evaluare a siguranței reprezentat de întreruperea administrării medicamentului din cauza evenimentelor adverse, intoleranței sau sângerării a fost raportat la 7 (5,6%) subiecți din brațul de tratament cu apixaban și la 1 (1,6%) subiect din brațul cu terapie de îngrijire standard. Niciun pacient din niciunul din cele două brațe de tratament nu a prezentat un eveniment tromboembolic. Nu au existat decese în niciunul din cele două brațe de tratament.

Acest studiu a fost proiectat prospectiv pentru prezentarea descriptivă a eficacității și siguranței, din cauza incidenței anticipate scăzute a ET și evenimentelor hemoragice la această grupă de pacienți. Din cauza incidenței scăzute a ET observate în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a raportului risc beneficiu.

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Eliquis pentru tratamentul tromboembolismului venos la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Apixaban este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ($C_{\max}$) la copii și adolescenți la aproximativ 2 ore după administrarea dozei unice.

La adulți, biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ($C_{\max}$) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu modifică ASC sau $C_{\max}$ în cazul utilizării dozei de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

În cazul administrării orale de doze mai mici de 10 mg, apixaban demonstrează o farmacocinetică liniară cu creșterile proporționale ale dozei. La doze ≥ 25 mg, apixaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu scăderea biodisponibilității. Parametrii expunerii la apixaban prezintă variabilitate mică până la moderată, reflectată printr-o variabilitate intra-individuală și inter-individuală de ~20% CV și respectiv de ~30% CV.

În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, dizolvate în 30 ml de apă, expunerea a fost comparabilă cu cea în urma administrării orale a 2 comprimate de 5 mg întregi. În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, amestecate cu 30 g de piure de fructe, $C_{\max}$ și ASC au fost cu 21% și respectiv 16% mai mici, comparativ cu administrarea a 2 comprimate de 5 mg întregi. Scăderea expunerii nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg zdrobit, dizolvat în 60 ml de glucoză 5% în apă și administrat prin sondă nazogastrică, expunerea a fost similară cu cea observată în alte studii clinice în care subiecților sănătoși li s-a administrat oral o doză unică de un comprimat de apixaban 5 mg.

Luând în considerare profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza al apixaban, rezultatele de biodisponibilitate din cadrul studiilor desfășurate sunt aplicabile dozelor mai mici de apixaban.

Distribuție

La adulți, legarea de proteinele plasmatice la om este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 21 litri.

Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La om, din doza de apixaban administrată, aproximativ 25% se regăsește sub forma metabolitelor, în timp ce majoritatea a fost regăsită în materiile fecale. La adulți, eliminarea pe cale renală a apixaban reprezintă aproximativ 27% din clearance-ul total. În studiile clinice și nonclinice, a fost observată contribuția suplimentară la eliminare prin excreție biliară și excreție directă la nivelul tractului intestinal, respectiv.

La adulți, apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore. La copii și adolescenți, apixaban are un clearance total aparent de aproximativ 3,0 l/oră.

O-demetilarea și hidroxilarea la fracțiunea 3-oxopiperidinil reprezintă locurile majore de metabolizare. Apixaban este metabolizat în principal pe calea CYP3A4/5, cu contribuții minore ale CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2J2. Apixaban sub forma nemodificată este principala componentă activă în plasma umană, fără metaboliți activi prezenți în circulație. Apixaban este un substrat al proteinelor transportoare, gp-P și proteinei de rezistență față de cancerul mamar (BCRP).

Insuficiență renală

La pacienții copii cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² de suprafață corporală (s.c.). În studii

CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care defineau insuficiența renală severă în funcție de sex și de vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 5 de mai jos; fiecare corespunde unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m² s.c. pentru pacienți cu vârsta ≥ 2 ani.

Tabelul 5: Pragurile de eligibilitate a RFGe pentru studiul CV185325

Vârsta postnatală (sex)	Intervalul de referință RFG (ml/min/1,73 m ²)	Pragul de eligibilitate a RFGe*
1 săptămână (masculin și feminin)	41 ± 15	≥ 8
2–8 săptămâni (masculin și feminin)	66 ± 25	≥ 12
> 8 săptămâni până la < 2 ani (masculin și feminin)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ani (masculin și feminin)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ani (masculin)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ani (feminin)	126 ± 22	≥ 30

* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, acolo unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns unei RFGe sub care un pacient potențial a fost considerat ca având „o funcție renală inadecvată” care i-a interzis participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca o RFGe < 30% pentru 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință RFG pentru vârstă și gen. Valorile pragului la pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârsta > 2 ani.

Pacienții copii și adolescenți cu ratele filtrării glomerulare ≤ 55 ml/min/1,73 m² nu au participat la studiul CV185325, deși cei cu niveluri ușoare până la moderate de insuficiență renală (RFGe ≥ 30 până < 60 ml/min/1,73 m² s.c.) au fost eligibili. Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la toți pacienții copii și adolescenți tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La adulți nu s-a observat nicio influență a disfuncției renale asupra concentrației plasmatice maxime a apixaban. În urma evaluării prin măsurarea clearance-ului creatininei, a existat o creștere a expunerii la apixaban corelată cu scăderea funcției renale. Față de persoanele cu clearance-ul creatininei normal, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei de 30-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min), concentrațiile plasmatice ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut niciun efect evident asupra legăturii dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa.

La subiecții adulți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), ASC pentru apixaban a crescut cu 36% atunci când s-a administrat o singură doză de apixaban 5 mg imediat după hemodializă, comparativ cu valoarea observată la subiecții cu funcție renală normală. Hemodializa, inițiată la două ore după administrarea unei singure doze de apixaban 5 mg, a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la acești subiecți cu BRST, corespunzând unui clearance prin dializă pentru apixaban de 18 ml/min. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Insuficiență hepatică

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Într-un studiu ce a comparat 8 subiecți adulți cu insuficiență hepatică ușoară, scor Child-Pugh A 5 (n = 6) și scor 6 (n = 2) cu 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, scor Child-Pugh B 7 (n = 6) și scor 8 (n = 2), cu 16 voluntari sănătoși de control, farmacocinetica și farmacodinamia apixaban după o doză unică de 5 mg nu au fost modificate la subiecții cu insuficiență hepatică. Modificările privind activitatea anti-factor Xa și ale INR au fost comparabile între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

Sex

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de sex nu au fost studiate la copii și adolescenți.

La adulți, expunerea la apixaban a fost cu aproximativ 18% mai mare la femei față de bărbați.

Origine etnică și rasă

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de originea etnică și rasă nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Greutatea corporală

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă crescut în trepte în funcție de greutatea corporală.

La adulți, comparând expunerea la apixaban la subiecți cu greutatea corporală de 65 până la 85 kg, greutatea corporală >120 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mică, în timp ce greutatea corporală <50 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mare.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) între concentrația plasmatică a apixaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (activitatea anti-factor Xa [AXA], INR, TP, aPTT) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (0,5 – 50 mg). În mod similar, rezultatele evaluării FC/FD a apixabanului la copii și adolescenți indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AXA. Acest lucru este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogenic, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale și toxicitatea juvenilă.

Efectele majore observate în studiile de toxicitate după doze repetate au fost acelea legate de acțiunea farmacodinamică a apixaban asupra parametrilor de coagulare a sângelui. În studiile de toxicitate, a fost observată fie o mică creștere a tendinței la sângerare, fie niciuna. Cu toate acestea, deoarece acest rezultat se poate datora unei sensibilități mai scăzute la modelele animale față de om, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție atunci când se extrapolează la om.

În laptele femelelor de șobolan a fost găsit un raport mare între concentrația în lapte și cea plasmatică a apixaban (C_{max} de aproximativ 8, ASC de aproximativ 30), posibil pe baza mecanismului de transport activ în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Stearat de magneziu (E470b)

Stratul filmat

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Odată amestecat cu apa sau formula de lapte praf pentru sugari, amestecul de lichide trebuie utilizat în termen de 2 ore.

Amestecul cu piure de mere trebuie administrat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic din folie de aluminiu cu protecție împotriva copiilor cu granulă drajefiată 1 x 0,5 mg.

Plic din folie de aluminiu cu protecție împotriva copiilor cu granule drajefiate 3 x 0,5 mg.

Plic din folie de aluminiu cu protecție împotriva copiilor cu granule drajefiate 4 x 0,5 mg.

Fiecare cutie conține 28 de plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni detaliate de preparare și administrare a dozei sunt furnizate în instrucțiuni de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/017

EU/1/11/691/018

EU/1/11/691/019

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 mai 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că, în toate Statele Membre în care Eliquis este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății de la care se așteaptă să prescrie Eliquis au acces la/le sunt furnizate următoarele materiale educaționale:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul medicului care prescrie
- Cardurile de avertizare ale pacientului

Toți pacienții și/sau îngrijitorii pacienților copii și adolescenți cărora li se administrează Eliquis trebuie să primească un card de avertizare al pacientului (furnizat în cadrul fiecărui ambalaj de medicamente).

Elementele cheie ale Ghidului medicului care prescrie:

- Detalii privind populația cu risc mai mare de sângerare
- Dozele recomandate și îndrumări privind dozele pentru diferite indicații
- Recomandări privind ajustarea dozei la grupele de pacienți cu risc, incluzând pacienții cu insuficiență renală sau hepatică
- Ghid privind trecerea de la sau la tratamentul cu Eliquis
- Ghid privind intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive, precum și întreruperea temporară a tratamentului
- Abordare terapeutică a situațiilor de supradozaj și a hemoragiilor
- Utilizarea testelor de coagulare și interpretarea lor
- Faptul că toți pacienții și/sau îngrijitorii pacienților copii și adolescenți trebuie să aibă la dispoziție Cardul de avertizare al pacientului și să fie consiliați cu privire la:
 - Semne sau simptome de sângerare și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
 - Importanța respectării tratamentului
 - Necesitatea de a avea Cardul de avertizare al pacientului la ei în orice moment
- Necesitatea de a informa profesioniștii în domeniul sănătății că ei urmează tratament cu Eliquis, în cazul în care este necesar să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive.

Elementele cheie ale Cardului de avertizare al pacientului:

- Semne sau simptome de sângerare și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
- Importanța respectării tratamentului
- Necesitatea de a avea Cardul de avertizare al pacientului la ei în orice moment
- Necesitatea de a informa profesioniștii în domeniul sănătății că ei urmează tratament cu Eliquis, în cazul în care este necesar să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 2,5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eliquis 2,5 mg comprimate filmate
apixaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
60 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
168 comprimate filmate
200 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eliquis 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER 2,5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 2,5 mg comprimate
apixaban

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER 2,5 mg (Simbol)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 2,5 mg comprimate
apixaban

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

soarele ca simbol
luna ca simbol

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eliquis 5 mg comprimate filmate
apixaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
168 comprimate filmate
200 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eliquis 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 5 mg comprimate
apixaban

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ ȘI ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eliquis 0,15 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise
apixaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă care trebuie deschisă conține apixaban 0,15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sucroză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule ambalate în capsule care trebuie deschise
28 de capsule care trebuie deschise

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare înainte de utilizare.
Nu înghițiți capsula care trebuie deschisă. Deschideți și amestecați conținutul cu lichid.
Administrare orală numai după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/016 (28 capsule care trebuie deschise conținând granule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ambalaj exterior : Eliquis 0,15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eliquis 0,5 mg granulă drajefiată în plic
apixaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE)

Fiecare plic de 0,5 mg conține apixaban granule drajefiate 1 x 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule drajefiate în plic
28 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare înainte de utilizare.
Administrare orală numai după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/017 (28 plicuri, fiecare plic conținând 1 granulă drajefiată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eliquis 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Eliquis 0,5 mg granulă drajefiată
apixaban
administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BMS/Pfizer EEIG

4. DATA DE EXPIRARE

EXP

5. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

6. ALTE INFORMAȚII

1 granulă (0,5 mg)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eliquis 1,5 mg granule drajeiate în plic
apixaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic de 1,5 mg conține apixaban granule drajeiate 3 x 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule drajeiate în plic
28 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare înainte de utilizare.
Administrare orală numai după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/018 (28 plicuri, fiecare plic conținând 3 granule drajefiate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eliquis 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Eliquis 1,5 mg granule drajefiate
apixaban
administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BMS/Pfizer EEIG

4. DATA DE EXPIRARE

EXP

5. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

6. ALTE INFORMAȚII

3 granule (1,5 mg)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eliquis 2 mg granule drajefiate în plic
apixaban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic de 2,0 mg conține apixaban granule drajefiate 4 x 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule drajefiate în plic
28 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare înainte de utilizare.
Administrare orală numai după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/691/019 (28 plicuri, fiecare plic conținând 4 granule drajefiate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eliquis 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Eliquis 2 mg granule drajefiate
apixaban
administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BMS/Pfizer EEIG

4. DATA DE EXPIRARE

EXP

5. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

6. ALTE INFORMAȚII

4 granule (2 mg)

CARD DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI
--

Eliquis (apixaban)**Card de avertizare al pacientului**

Purtați întotdeauna acest card asupra dumneavoastră

Arătați acest card farmacistului dumneavoastră, dentistului dumneavoastră sau altor profesioniști din domeniul sănătății care vă oferă asistență medicală.

Urmez tratament anticoagulant cu Eliquis (apixaban) pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge

Vă rugăm să completați această secțiune sau cereți medicului dumneavoastră să o completeze

Nume:

Data nașterii:

Indicație:

Doză: mg de două ori pe zi

Numele medicului:

Numărul de telefon al medicului:

Informații pentru pacienți

- Luați Eliquis în mod regulat, așa cum ați fost instruit. Dacă omiteți o doză de dimineață, luați-o imediat ce vă amintiți și aceasta poate fi luată/administrată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate să fie luată/administrată doar în cursul aceleiași seri. Nu luați/administrați două doze dimineața următoare, în schimb continuați să respectați schema de administrare de două ori pe zi așa cum v-a fost recomandat în ziua următoare.
- Nu opriți tratamentul cu Eliquis fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece există riscul de a suferi un accident vascular cerebral sau alte complicații.
- Eliquis ajută la subțierea sângelui dumneavoastră. Cu toate acestea, aceasta poate duce la creșterea riscului de sângerare.
- Semnele și simptomele de sângerare includ apariția vânătăilor sau sângerărilor sub piele, scaune de culoare închisă, prezența de sânge în urină, sângerări nazale, amețeli, oboseală, paloare sau slăbiciune, durere de cap severă apărută brusc, expectorație cu sânge sau vărsături cu sânge.
- Dacă sângerarea nu se oprește de la sine, **solicitați imediat asistență medicală.**
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau orice procedură invazivă, informați-l pe medicul dumneavoastră că luați Eliquis.

Data revizuirii: LL/AAAA

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Eliquis (apixaban) este un anticoagulant oral care acționează prin inhibarea selectivă directă a factorului Xa.
- Eliquis poate crește riscul de sângerare. În cazul apariției unor sângerări majore, tratamentul trebuie oprit imediat.
- Tratamentul cu Eliquis nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii. Un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (testele de evaluare a coagulării cum sunt timpul de protrombină (TP), INR (raportul internațional normalizat) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) nu sunt recomandate) – vezi RCP. Este disponibil un medicament pentru a inversa activitatea anti-factor Xa a apixabanului.

CARD DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI ELIQUIS (apixaban) [copii și adolescenți]
--

Eliquis (apixaban)**Cardul de avertizare a pacientului**

Acest card trebuie să se afle în permanență la copil sau la persoana care îl îngrijește

Arătați acest card farmacistului, dentistului sau altor profesioniști din domeniul sănătății înainte de a primi tratament.

Urmez tratament anticoagulant cu Eliquis (apixaban) pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge

Vă rugăm să completați această secțiune sau cereți medicului dumneavoastră să o completeze

Nume:

Data nașterii:

Indicație:

Greutate corporală:

Doză: mg de două ori pe zi

Numele medicului:

Numărul de telefon al medicului:

Informații pentru pacienți/îngrijitori

- Luați/administrați Eliquis în mod regulat, așa cum ați fost instruit. Dacă omiteți o doză de dimineață, luați-o imediat ce vă amintiți și aceasta poate fi luată/administrată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate să fie luată/administrată doar în cursul aceleiași serii. Nu luați/administrați două doze dimineața următoare, în schimb continuați să respectați schema de administrare de două ori pe zi așa cum v-a fost recomandat în ziua următoare.
- Nu vă opriți din a lua/administra Eliquis fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece pacientul este expus riscului de a suferi de un cheag de sânge sau alte complicații.
- Eliquis ajută la subțierea sângelui. Totuși, aceasta poate duce la creșterea riscului de sângerare.
- Semnele și simptomele de sângerare includ apariția vânătăilor sau sângerărilor sub piele, scaune de culoare închisă, prezența sângelui în urină, sângerări nazale, amețeală, oboseală, paloare sau slăbiciune, durere de cap severă apărută brusc, tuse cu eliminare de sânge sau vărsături cu sânge.
- Dacă sângerarea nu se oprește de la sine, **solicitați imediat asistență medicală.**
- Dacă pacientul urmează să suporte o intervenție chirurgicală sau orice procedură invazivă, informați-l pe profesionistul din domeniul sănătății că copilul ia Eliquis.

{LL/AAAA}

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Eliquis (apixaban) este un anticoagulant oral care acționează prin inhibarea selectivă directă a factorului Xa.
- Eliquis poate crește riscul de sângerare. În cazul apariției unor sângerări majore, tratamentul trebuie oprit imediat.
- Tratamentul cu Eliquis nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii. Un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (testele de evaluare a coagulării cum sunt timpul de protrombină (TP), INR (raportul internațional normalizat) și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) nu sunt recomandate) – vezi RCP.
- Este disponibil un medicament pentru a inversa activitatea anti-factor Xa a apixabanului la adulți, cu toate acestea, siguranța și eficacitatea sale nu au fost stabilite pentru pacienții copii și adolescenți (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa).

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Eliquis 2,5 mg comprimate filmate apixaban

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Eliquis
3. Cum să luați Eliquis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eliquis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează

Eliquis conține ca substanță activă apixaban și aparține unui grup de medicamente denumite anticoagulante. Acest medicament acționează prin prevenirea formării de cheaguri de sânge prin blocarea Factorului Xa, care este un component important în coagularea sângelui.

Eliquis este utilizat la adulți:

- pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (tromboză venoasă profundă [TVP]) după intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului sau genunchiului. După o intervenție chirurgicală la șold sau genunchi puteți prezenta un risc mai mare de formare de cheaguri de sânge la nivelul venelor picioarelor. Aceasta poate determina umflarea picioarelor, cu sau fără dureri. Dacă un cheag de sânge se desprinde și ajunge de la nivelul picioarelor la plămâni, poate bloca curgerea sângelui, determinând senzație de lipsă de aer, cu sau fără dureri în piept. Această afecțiune (embolie pulmonară) poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.
- pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge la nivelul inimii, în cazul pacienților cu bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) și cel puțin un factor de risc suplimentar. Cheagurile de sânge se pot desprinde și pot ajunge până la creier, determinând un accident vascular cerebral, sau la alte organe, împiedicând curgerea normală a sângelui către organul respectiv (situație cunoscută, de asemenea, sub denumirea de embolie sistemică). Un accident vascular cerebral poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.
- pentru a trata cheagurile de sânge formate la nivelul venelor picioarelor (tromboză venoasă profundă) și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la nivelul picioarelor și/sau plămânilor.

Eliquis este utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge ale plămânilor.

Pentru doza recomandată în funcție de greutatea corporală, vezi pct. 3.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Eliquis

Nu luați Eliquis dacă

- **sunteți alergic** la apixaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- prezentați **sângerări în exces**;
- aveți o **afecțiune a unui organ** al corpului, care crește riscul de sângerare gravă (cum este **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului, **sângerare recentă la nivelul creierului**);
- aveți o **boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare (coagulopatie hepatică);
- **luați medicamente care împiedică coagularea sângelui** (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran sau heparină), cu excepția cazului în care este vorba despre schimbarea tratamentului anticoagulant, despre montarea unei linii venoase sau arteriale și vi se administrează heparină pe această linie pentru a o menține deschisă sau dacă un tub este introdus în vasul de sânge (ablație prin cateter) pentru a trata bățile neregulate ale inimii (aritmie).

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- un **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
 - **tulburări de sângerare**, inclusiv afecțiuni care rezultă în scăderea activității trombocitare;
 - **tensiune arterială foarte mare**, necontrolată prin tratament medical;
 - aveți vârsta mai mare de 75 ani;
 - greutatea dumneavoastră este de 60 kg sau mai puțin;
- o **boală de rinichi severă sau dacă sunteți dializat**;
- o **problemă la ficat sau ați avut probleme la ficat**;
 - Acest medicament va fi utilizat cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției ficatului.
- **ați avut un tub (cateter) sau vi s-a făcut o injecție în coloana vertebrală** (pentru anestezie sau reducerea durerii), medicul dumneavoastră vă va spune să luați acest medicament la 5 ore sau mai mult după îndepărtarea cateterului;
- dacă aveți **proteză la o valvă a inimii**;
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți tensiune arterială oscilantă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge de la nivelul plămânilor.

Aveți grijă deosebită când luați Eliquis

- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau o procedură care poate provoca sângerare, medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți temporar administrarea acestui medicament, pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă nu sunteți sigur dacă o anumită procedură vă poate provoca o sângerare, discutați cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat copiilor și adolescenților cu o greutate corporală mai mică de 35 kg.

Eliquis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot crește efectele Eliquis, în timp ce altele pot scădea aceste efecte. Medicul dumneavoastră va decide dacă veți urma tratament cu Eliquis atunci când luați aceste medicamente și cât de atent trebuie să fiți supravegheat.

Următoarele medicamente pot crește efectele Eliquis și pot crește riscul de sângerare nedorită:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol, etc.);
- unele **medicamente antivirale pentru HIV / SIDA** (de exemplu ritonavir);
- alte **medicamente utilizate pentru reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină, etc.);
- **medicamente antiinflamatoare sau calmante ale durerii** (de exemplu acid acetilsalicilic sau naproxen). În special dacă aveți vârsta peste 75 ani și luați acid acetilsalicilic, puteți avea un risc crescut de sângerare;
- **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau pentru probleme cardiace** (de exemplu diltiazem);
- **medicamente antidepresive** denumite **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei** sau **inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei**.

Următoarele medicamente pot scădea capacitatea Eliquis de a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge:

- **medicamente pentru prevenirea epilepsiei sau a convulsiilor** (de exemplu fenitoină, etc.);
- **sunătoare** (un supliment din plante utilizat pentru tratamentul depresiei);
- **medicamente pentru tratamentul tuberculozei sau al altor infecții** (de exemplu rifampicină).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunosc efectele Eliquis asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut. Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți gravidă. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Eliquis se elimină în laptele uman. Dacă alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament. Ei vă vor recomanda dacă este cazul să nu mai alăptați sau să opriți administrarea acestui medicament/să nu începeți să luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că Eliquis afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Eliquis

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza

Înghițiți comprimatul cu un pahar cu apă. Eliquis se poate administra cu sau fără alimente. Încercați să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi, pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Dacă vă este dificil să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de a lua Eliquis. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă, cu soluție de glucoză 5%, cu suc de mere sau piure de mere, imediat înainte de a-l lua.

Instrucțiuni pentru zdrobire:

- Zdrobiți comprimatele cu ajutorul unui mojar cu pistil.
- Transferați cu grijă toată pulberea într-un recipient adecvat, apoi amestecați pulberea cu o cantitate mică, de exemplu 30 ml (2 linguri), de apă sau dintr-unul din celelalte lichide menționate mai sus pentru a face un amestec.
- Înghițiți amestecul.
- Clătiți mojarul și pistilul pe care le-ați utilizat pentru zdrobirea comprimatului și recipientul cu puțină apă sau puțin dintr-unul din celelalte lichide (de exemplu 30 ml) și înghițiți lichidul cu care ați clătit.

De asemenea, dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Eliquis zdrobit amestecat în 60 ml de apă sau soluție de glucoză 5% printr-o sondă nazogastrică.

Luați Eliquis așa cum v-a fost recomandat pentru:

Prevenirea formării cheagurilor de sânge după operațiile de înlocuire a șoldului sau genunchiului.

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis 2,5 mg de două ori pe zi. De exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Trebuie să luați primul comprimat la 12 până la 24 ore după operația dumneavoastră.

Dacă ați avut o intervenție chirurgicală majoră la nivelul **șoldului**, de obicei trebuie să luați comprimatele timp de 32 până la 38 zile.

Dacă ați avut o intervenție chirurgicală majoră la nivelul **genunchiului**, de obicei trebuie să luați comprimatele timp de 10 până la 14 zile.

Prevenirea formării unui cheag de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi.

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis **2,5 mg** de două ori pe zi dacă:

- aveți o **reducere severă a funcției renale**;
- **două sau mai multe dintre următoarele situații sunt valabile în cazul dumneavoastră:**
 - analizele dumneavoastră de sânge indică o funcție renală deficitară (valoarea creatininei serice este de 1,5 mg/dl (133 micromoli/l) sau mai mare);
 - aveți vârsta de 80 ani sau peste;
 - aveți o greutate corporală de 60 kg sau mai mică.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Tratamentul cheagurilor de sânge formate la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămâni dumneavoastră

Doza recomandată este de **două comprimate** de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi în primele 7 zile, de exemplu, două comprimate dimineața și două seara.

După 7 zile, doza recomandată este de **un comprimat** de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Prevenirea reapariției cheagurilor de sânge după încheierea tratamentului cu durată de 6 luni

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis **2,5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru tratarea cheagurilor de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge din plămâni.

Luați sau administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul copilului sau farmacistul. Consultați medicul dumneavoastră sau al copilului, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Încercați să administrați doza la aceeași oră în fiecare zi, pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Doza de Eliquis depinde de greutatea corporală și va fi calculată de către medic.

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu o greutate de cel puțin 35 kg este de **patru comprimate** de Eliquis **2,5 mg** de două ori pe zi în primele 7 zile, de exemplu, patru dimineața și patru seara. După 7 zile, doza recomandată este de **două comprimate** de Eliquis **2,5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, două dimineața și două seara.

Pentru părinți sau îngrijitori: vă rugăm să țineți sub observație copilul pentru a vă asigura că este administrată întreaga doză.

Este important să respectați vizitele programate la medic, deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei pe măsură ce greutatea se modifică.

Medicul dumneavoastră vă poate schimba tratamentul anticoagulant după cum urmează:

- *Schimbarea tratamentului cu Eliquis cu medicamente anticoagulante*
Opriti administrarea Eliquis. Începeți tratamentul cu medicamente anticoagulante (de exemplu heparină) la ora la care ar fi trebuit să luați următorul comprimat.
- *Schimbarea tratamentului cu medicamente anticoagulante cu Eliquis*
Opriti administrarea medicamentelor anticoagulante. Începeți tratamentul cu Eliquis la ora la care ar fi trebuit administrată următoarea doză din medicamentul anticoagulant, apoi continuați administrarea conform orarului obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină) cu Eliquis*
Opriti administrarea medicamentului care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze în legătură cu momentul în care să începeți să luați Eliquis.
- *Schimbarea tratamentului cu Eliquis cu tratament anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină).*
Dacă medicul dumneavoastră vă spune că trebuie să începeți să luați un medicament care conține un antagonist al vitaminei K, continuați administrarea Eliquis timp de cel puțin 2 zile după prima doză din medicamentul care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze când să opriți administrarea Eliquis.

Pacienți supuși cardioversiei

Dacă ritmul anormal al bătailor inimii dumneavoastră trebuie să fie readus la normal printr-o procedură numită cardioversie, luați acest medicament în momentul în care vă spune medicul

dumneavoastră, pentru a preveni formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge din creierul dumneavoastră și alte vase de sânge din corp.

Dacă luați mai mult Eliquis decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat mai multe comprimate din acest medicament decât doza recomandată. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră, chiar dacă nu mai conține comprimate.

Dacă luați mai mult Eliquis decât vi s-a recomandat, puteți avea un risc crescut de sângerare. Dacă apare sângerare, poate fi necesară o intervenție chirurgicală, transfuzii de sânge sau alte tratamente care ar putea inversa activitatea anti-factor Xa.

Dacă uitați să luați Eliquis

- Dacă omiteți o doză de dimineață, luați-o imediat ce vă amintiți și aceasta poate fi luată/administrată împreună cu doza de seară.
- O doză de seară omisă poate să fie luată/administrată doar în cursul aceleiași seri. Nu luați/administrați două doze dimineața următoare, în schimb continuați să respectați schema de administrare de două ori pe zi așa cum v-a fost recomandat în ziua următoare.

Dacă nu știți ce să faceți sau ați omis mai mult de o doză, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă încetați să luați Eliquis

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge dacă tratamentul este întrerupt prea devreme.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acest medicament poate fi administrat pentru trei afecțiuni diferite. Reacțiile adverse posibile cunoscute și frecvența cu care acestea apar în fiecare dintre aceste trei afecțiuni pot fi diferite și sunt enumerate separat, mai jos. În aceste afecțiuni, cea mai frecventă reacție adversă generală este sângerarea, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Eliquis pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge după operațiile de înlocuire a șoldului sau genunchiului.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Sângerare, incluzând:
 - vânătăi și umflături;
- Greață (senzație de rău).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Scădere a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor);
- Sângerare:
 - apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
 - la nivelul stomacului, intestinului sau sânge roșu în materiile fecale;
 - sânge în urină;
 - nazală;

- la nivelul vaginului;
- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii;
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor;
- Mâncărimi la nivelul pielii.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate la respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.
- Sângerare:
 - la nivelul unui mușchi;
 - la nivelul ochilor;
 - la nivelul gingiilor și eliminare de sânge prin tuse;
 - la nivelul rectului;
- Cădere a părului.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - la nivelul plămânilor sau al gâtului;
 - la nivelul gurii;
 - la nivelul abdomenului sau al spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale;
 - dintr-un hemoroid;
 - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină;
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*);
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Eliquis pentru a preveni formarea unui cheag de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare la nivelul ochilor;
 - sângerare la nivelul stomacului sau intestinului;
 - de la nivelul rectului;
 - sânge în urină;
 - sângerare nazală;
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - vânătăi și umflături;
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii;
- Greață (senzație de rău);
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor unei enzime a ficatului (gama glutamil transferază (GGT)).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Sângerare:
 - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse;
 - sângerare la nivelul abdomenului sau vaginului;
 - sânge roșu în materiile fecale;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
 - dintr-un hemoroid;
 - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor);
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor;
- Erupecie trecătoare pe piele;
- Măncărimi la nivelul pielii;
- Cădere a părului;
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflare a feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate la respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Sângerare:
 - la nivelul plămânilor sau al gâtului;
 - la nivelul spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale;
 - la nivelul unui mușchi.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Erupecie trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca întepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Eliquis pentru tratamentul sau prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, inclusiv:
 - sângerare nazală;
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - sânge în urină;
 - vânătăi și umflături;
 - sângerare la nivelul stomacului, intestinului, din rectul dumneavoastră;
 - la nivelul gurii;
 - la nivelul vaginului;

- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor);
- Greață (senzație de rău);
- Erupție trecătoare pe piele;
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor enzimelor ficatului: a gama glutamil transferazei (GGT) sau alanin aminotransferazei (ALT).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii;
- Sângerare:
 - sângerare la nivelul ochilor;
 - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse;
 - sânge roșu în materiile fecale;
 - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
 - dintr-un hemoroid;
 - la nivelul unui mușchi;
- Mâncărimi la nivelul pielii;
- Cădere a părului;
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate la respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.**
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Sângerare:
 - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - sângerare la nivelul plămânilor.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul abdomenului sau al spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale.
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Spuneți imediat medicului copilului dacă observați oricare din aceste simptome;

- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot provoca: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau gâtului și dificultăți de respirație. Următoarele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta cel mult de 1 din 10 persoane).

În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Eliquis au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost, în principal, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți au fost sângerările nazale și sângerările vaginale anormale.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare din vagin;
 - sângerare din nas.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - sânge în urină;
 - vânătăi și umflături;
 - sângerare de la nivelul intestinului sau rectului;
 - sânge roșu/roșu aprins în materiile fecale;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
- Cădere a părului;
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele copilului (care poate influența formarea cheagurilor);
- Greață (senzație de rău);
- Erupție trecătoare pe piele;
- Mâncărimi la nivelul pielii;
- Tensiune arterială mică care poate provoca copilului o stare de leșin sau accelerarea bătailor inimii;
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul abdomenului sau în spațiul situat în spatele cavității abdominale;
 - la nivelul stomacului;
 - la nivelul ochilor;
 - la nivelul gurii;
 - de la un hemoroid;
 - la nivelul gurii sau sânge în salivă atunci când tușește;
 - la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - la nivelul plămânilor;
 - la nivelul unui mușchi;
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*);
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi;
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor gama glutamil transferazei (GGT);
 - teste care arată prezența sângelui în scaun sau în urină.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eliquis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eliquis

- Substanța activă este apixaban. Fiecare comprimat conține apixaban 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: **lactoză** (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu (E470b);
 - Film: **lactoză monohidrat** (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fer (E172).

Cum arată Eliquis și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt rotunde (diametru de 6 mm), de culoare galbenă și marcate cu „893” pe o parte și cu „2½” pe cealaltă parte.

- Comprimatele sunt ambalate în blistere introduse în cutii ce conțin 10, 20, 60, 168 și 200 comprimate filmate.
- De asemenea, sunt disponibile blistere perforate cu doze unitare introduse în cutii ce conțin 60x1 și 100x1 comprimate filmate, pentru livrare în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Card de avertizare al pacientului: informații de utilizare

În interiorul ambalajului de Eliquis veți găsi, alături de prospect, un Card de avertizare al pacientului sau este posibil ca medicul dumneavoastră să vă înmâneze un card similar.

Acest Card de avertizare al pacientului include informații care vă vor fi utile și avertizează alți medici că sunteți tratat cu Eliquis. **Trebuie să aveți întotdeauna acest card cu dumneavoastră.**

1. Luați cardul.
2. Alegeți limba dumneavoastră, după caz (marginile sunt perforate pentru a facilita ruperea).
3. Completați următoarele secțiuni sau cereți medicului dumneavoastră să facă acest lucru:
 - Numele:
 - Data nașterii:
 - Indicație:
 - Doză: mg de două ori pe zi
 - Numele medicului:

- Numărul de telefon al medicului:
4. Împăturiți cardul și luați-l întotdeauna cu dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Eliquis 5 mg comprimate filmate apixaban

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Eliquis
3. Cum să luați Eliquis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eliquis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează

Eliquis conține ca substanță activă apixaban și aparține unui grup de medicamente denumite anticoagulante. Acest medicament acționează prin prevenirea formării de cheaguri de sânge prin blocarea Factorului Xa, care este un component important în coagularea sângelui.

Eliquis este utilizat la adulți:

- pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge la nivelul inimii, în cazul pacienților cu bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) și cel puțin un factor de risc suplimentar. Cheagurile de sânge se pot desprinde și pot ajunge până la creier, determinând un accident vascular cerebral, sau la alte organe, împiedicând curgerea normală a sângelui către organul respectiv (situație cunoscută, de asemenea, sub denumirea de embolie sistemică). Un accident vascular cerebral poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.
- pentru a trata cheagurile de sânge formate la nivelul venelor picioarelor (tromboză venoasă profundă) și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la nivelul picioarelor și/sau plămânilor.

Eliquis este utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge ale plămânilor.

Pentru doza recomandată în funcție de greutatea corporală, vezi pct. 3.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Eliquis

Nu luați Eliquis dacă

- **sunteți alergic** la apixaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- prezentați **sângerări în exces**;

- aveți o **afecțiune a unui organ** al corpului, care crește riscul de sângerare gravă (cum este **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului, **sângerare recentă la nivelul creierului**);
- aveți o **boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare (coagulopatie hepatică);
- **luați medicamente care împiedică coagularea sângelui** (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran sau heparină), cu excepția cazului în care este vorba despre schimbarea tratamentului anticoagulant, despre montarea unei linii venoase sau arteriale și vi se administrează heparină pe această linie pentru a o menține deschisă sau dacă un tub este introdus în vasul de sânge (ablație prin cateter) pentru a trata bătaile neregulate ale inimii (aritmie).

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- un **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
 - **tulburări de sângerare**, inclusiv afecțiuni care rezultă în scăderea activității trombocitare;
 - **tensiune arterială foarte mare**, necontrolată prin tratament medical;
 - aveți vârsta mai mare de 75 ani;
 - greutatea dumneavoastră este de 60 kg sau mai puțin;
- o **boală de rinichi severă sau dacă sunteți dializat**;
- o **problemă la ficat sau ați avut probleme la ficat**;
 - Acest medicament va fi utilizat cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției ficatului.
- dacă aveți **proteză la o valvă a inimii**;
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți tensiune arterială oscilantă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge de la nivelul plămânilor.

Aveți grijă deosebită când luați Eliquis

- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau o procedură care poate provoca sângerare, medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți temporar administrarea acestui medicament pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă nu sunteți sigur dacă o anumită procedură vă poate provoca o sângerare, discutați cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat copiilor și adolescenților cu o greutate corporală mai mică de 35 kg.

Eliquis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot crește efectele Eliquis, în timp ce altele pot scădea aceste efecte. Medicul dumneavoastră va decide dacă veți urma tratament cu Eliquis atunci când luați aceste medicamente și cât de atent trebuie să fiți supravegheat.

Următoarele medicamente pot crește efectele Eliquis și pot crește riscul de sângerare nedorită:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol, etc.);
- unele **medicamente antivirale pentru HIV / SIDA** (de exemplu ritonavir);
- alte **medicamente utilizate pentru reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină, etc.);

- **medicamente antiinflamatoare sau calmante ale durerii** (de exemplu acid acetilsalicilic sau naproxen). În special dacă aveți vârsta peste 75 ani și luați acid acetilsalicilic, puteți avea un risc crescut de sângerare;
- **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau pentru probleme cardiace** (de exemplu diltiazem);
- **medicamente antidepresive** denumite **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei** sau **inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei**.

Următoarele medicamente pot scădea capacitatea Eliquis de a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge:

- **medicamente pentru prevenirea epilepsiei sau a convulsiilor** (de exemplu fenitoină, etc.);
- **sunătoare** (un supliment din plante utilizat pentru tratamentul depresiei);
- **medicamente pentru tratamentul tuberculozei sau al altor infecții** (de exemplu rifampicină).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunosc efectele Eliquis asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut. Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți gravidă. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Eliquis se elimină în laptele uman. Dacă alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament. Ei vă vor recomanda dacă este cazul să nu mai alăptați sau să opriți administrarea acestui medicament/să nu începeți să luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că Eliquis afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Eliquis

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza

Înghițiți comprimatul cu un pahar cu apă. Eliquis se poate administra cu sau fără alimente.

Încercați să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi, pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Dacă vă este dificil să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de a lua Eliquis. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă, cu soluție de glucoză 5%, cu suc de mere sau piure de mere, imediat înainte de a-l lua.

Instrucțiuni pentru zdrobire:

- Zdrobiți comprimatele cu ajutorul unui mojar cu pistil.

- Transferați cu grijă toată pulberea într-un recipient adecvat, apoi amestecați pulberea cu o cantitate mică, de exemplu 30 ml (2 linguri), de apă sau dintr-unul din celelalte lichide menționate mai sus pentru a face un amestec.
- Înghițiți amestecul.
- Clătiți mojarul și pistilul pe care le-ați utilizat pentru zdrobirea comprimatului și recipientul cu puțină apă sau puțin dintr-unul din celelalte lichide (de exemplu 30 ml) și înghițiți lichidul cu care ați clătit.

De asemenea, dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra comprimatul Eliquis zdrobit amestecat în 60 ml de apă sau soluție de glucoză 5% printr-o sondă nazogastrică.

Luați Eliquis așa cum v-a fost recomandat pentru:

Prevenirea formării unui cheag de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar.

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi.

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis **2,5 mg** de două ori pe zi dacă:

- aveți o **reducere severă a funcției renale;**
- **două sau mai multe dintre următoarele situații sunt valabile în cazul dumneavoastră:**
 - analizele dumneavoastră de sânge indică o funcție renală deficitară (valoarea creatininei serice este de 1,5 mg/dl (133 micromoli/l) sau mai mare;
 - aveți vârsta de 80 ani sau peste;
 - aveți o greutate corporală de 60 kg sau mai mică.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Tratamentul cheagurilor de sânge formate la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămâni dumneavoastră

Doza recomandată este de **două comprimate** de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi în primele 7 zile, de exemplu, două comprimate dimineața și două seara.

După 7 zile, doza recomandată este de **un comprimat** de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Prevenirea reapariției cheagurilor de sânge după încheierea tratamentului cu durată de 6 luni

Doza recomandată este de un comprimat de Eliquis **2,5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru tratarea cheagurilor de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge din plămâni.

Luați sau administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul copilului sau farmacistul. Consultați medicul dumneavoastră sau al copilului, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Încercați să administrați doza la aceeași oră în fiecare zi, pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Doza de Eliquis depinde de greutatea corporală și va fi calculată de către medic.

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu o greutate de cel puțin 35 kg este de **două comprimate** de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi în primele 7 zile, de exemplu, două dimineața și două

seara. După 7 zile, doza recomandată este de **un comprimat** de Eliquis **5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, unul dimineața și unul seara.

Pentru părinți sau îngrijitori: vă rugăm să țineți sub observație copilul pentru a vă asigura că este administrată întreaga doză.

Este important să respectați vizitele programate la medic, deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei pe măsură ce greutatea se modifică.

Medicul dumneavoastră vă poate schimba tratamentul anticoagulant după cum urmează:

- *Schimbarea tratamentului cu Eliquis cu medicamente anticoagulante*
Opriți administrarea Eliquis. Începeți tratamentul cu medicamente anticoagulante (de exemplu heparină) la ora la care ar fi trebuit să luați următorul comprimat.
- *Schimbarea tratamentului cu medicamente anticoagulante cu Eliquis*
Opriți administrarea medicamentelor anticoagulante. Începeți tratamentul cu Eliquis la ora la care ar fi trebuit administrată următoarea doză din medicamentul anticoagulant, apoi continuați administrarea conform orarului obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină) cu Eliquis*
Opriți administrarea medicamentului care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze în legătură cu momentul în care să începeți să luați Eliquis.
- *Schimbarea tratamentului cu Eliquis cu tratament anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină).*
Dacă medicul dumneavoastră vă spune că trebuie să începeți să luați un medicament care conține un antagonist al vitaminei K, continuați administrarea Eliquis timp de cel puțin 2 zile după prima doză din medicamentul care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze când să opriți administrarea Eliquis.

Pacienți supuși cardioversiei

Dacă ritmul anormal al bătailor inimii dumneavoastră trebuie să fie readus la normal printr-o procedură numită cardioversie, luați acest medicament în momentul în care vă spune medicul dumneavoastră, pentru a preveni formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge din creierul dumneavoastră și alte vase de sânge din corp.

Dacă luați mai mult Eliquis decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat mai multe comprimate din acest medicament decât doza recomandată. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră, chiar dacă nu mai conține comprimate.

Dacă luați mai mult Eliquis decât vi s-a recomandat, puteți avea un risc crescut de sângerare. Dacă apare sângerare, poate fi necesară o intervenție chirurgicală, transfuzii de sânge sau alte tratamente care ar putea inversa activitatea anti-factor Xa.

Dacă uitați să luați Eliquis

- Dacă omiteți o doză de dimineață, luați-o imediat ce vă amintiți și aceasta poate fi luată/administrată împreună cu doza de seară.
- O doză de seară omisă poate să fie luată/administrată doar în cursul aceleiași serii. Nu luați/administrați două doze dimineața următoare, în schimb continuați să respectați schema de administrare de două ori pe zi așa cum v-a fost recomandat în ziua următoare.

Dacă nu știți ce să faceți sau ați omis mai mult de o doză, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă încetați să luați Eliquis

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge dacă tratamentul este întrerupt prea devreme.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cea mai frecventă reacție adversă generală la acest medicament este sângerarea, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Eliquis pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare la nivelul ochilor;
 - sângerare la nivelul stomacului sau intestinului;
 - de la nivelul rectului;
 - sânge în urină;
 - sângerare nazală;
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - vânătăi și umflături;
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii;
- Greață (senzație de rău);
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor unei enzime a ficatului (gama glutamil transferază (GGT)).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Sângerare:
 - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse;
 - sângerare la nivelul abdomenului sau vaginului;
 - sânge roșu în materiile fecale;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
 - dintr-un hemoroid;
 - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor);
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor;
- Erupție trecătoare pe piele;
- Mâncărimi la nivelul pielii;
- Cădere a părului;

- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflare a feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate la respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Sângerare:
 - la nivelul plămânilor sau al gâtului;
 - la nivelul spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale;
 - la nivelul unui mușchi.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca întepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Eliquis pentru tratamentul sau prevenirea reparației cheagurilor de sânge la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, inclusiv:
 - sângerare nazală;
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - sânge în urină;
 - vânătăi și umflături;
 - sângerare la nivelul stomacului, intestinului, de la nivelul rectului dumneavoastră;
 - la nivelul gurii;
 - de la nivelul vaginului;
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor);
- Greață (senzație de rău);
- Erupție trecătoare pe piele;
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor enzimelor ficatului: a gama glutamil transferazei (GGT) sau alanin aminotransferazei (ALT).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii;
- Sângerare:
 - sângerare la nivelul ochilor;
 - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse;
 - sânge roșu în materiile fecale;
 - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
 - dintr-un hemoroid;
 - la nivelul unui mușchi;
- Mâncărimi la nivelul pielii;
- Cădere a părului;

- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate la respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome;
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Sângerare:
 - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - sângerare la nivelul plămânilor.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul abdomenului sau al spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale.
- Erupecie trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*);
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Spuneți imediat medicului copilului dacă observați oricare din aceste simptome;

- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot provoca: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau gâtului și dificultăți de respirație. Următoarele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta cel mult de 1 din 10 persoane).

În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Eliquis au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost, în principal, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți au fost sângerările nazale și sângerările vaginale anormale.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare din vagin;
 - sângerare din nas.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - sânge în urină;
 - vânătăi și umflături;
 - sângerare de la nivelul intestinului sau rectului;
 - sânge roșu/roșu aprins în materiile fecale;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
- Cădere a părului;

- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele copilului (care poate influența formarea cheagurilor);
- Greață (senzație de rău);
- Erupție trecătoare pe piele;
- Mâncărimi la nivelul pielii;
- Tensiune arterială mică care poate provoca copilului o stare de leșin sau accelerarea bățăilor inimii;
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul abdomenului sau în spațiul situat în spatele cavității abdominale;
 - la nivelul stomacului;
 - la nivelul ochilor;
 - la nivelul gurii;
 - de la un hemoroid;
 - la nivelul gurii sau sânge în salivă atunci când tușește;
 - la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - la nivelul plămânilor;
 - la nivelul unui mușchi;
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*);
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau la apariția de vânătăi;
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor gama glutamil transferazei (GGT);
 - teste care arată prezența sângelui în scaun sau în urină.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eliquis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eliquis

- Substanța activă este apixaban. Fiecare comprimat conține apixaban 5 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: **lactoză** (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu (E470b);
 - Film: **lactoză monohidrat** (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Eliquis și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ovale (10 mm x 5 mm), de culoare roz și marcate cu "894" pe o parte și cu "5" pe cealaltă parte.

- Comprimatele sunt ambalate în blistere introduse în cutii ce conțin 14, 20, 28, 56, 60, 168 și 200 comprimate filmate.
- De asemenea, sunt disponibile blistere perforate cu doze unitare introduse în cutii ce conțin 100x1 comprimate filmate, pentru livrare în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Card de avertizare al pacientului: informații de utilizare

În interiorul ambalajului de Eliquis veți găsi, alături de prospect, un Card de avertizare al pacientului sau este posibil ca medicul dumneavoastră să vă înmâneze un card similar.

Acest Card de avertizare al pacientului include informații care vă vor fi utile și avertizează alți medici că sunteți tratat cu Eliquis. **Trebuie să aveți întotdeauna acest card cu dumneavoastră.**

1. Luați cardul.
2. Alegeți limba dumneavoastră, după caz (marginile sunt perforate pentru a facilita ruperea).
3. Completați următoarele secțiuni sau cereți medicului dumneavoastră să facă acest lucru:
 - Numele:
 - Data nașterii:
 - Indicație:
 - Doză: mg de două ori pe zi
 - Numele medicului:
 - Numărul de telefon al medicului:
4. Împăăturiți cardul și luați-l întotdeauna cu dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Eliquis 0,15 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise apixaban

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră. Acest prospect a fost scris pentru pacienți („dumneavoastră”) și pentru părintele sau îngrijitorul care va administra acest medicament copilului.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Eliquis
3. Cum să administrați Eliquis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eliquis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează

Eliquis conține ca substanță activă apixaban și aparține unui grup de medicamente denumite anticoagulante. Acest medicament acționează prin prevenirea formării de cheaguri de sânge prin blocarea Factorului Xa, care este un component important în coagularea sângelui.

Eliquis este utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge ale plămânilor.

Pentru doza recomandată în funcție de greutatea corporală, vezi pct. 3.

2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Eliquis

Nu administrați Eliquis dacă

- **copilul este alergic** la apixaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- **copilul prezintă sângerări în exces;**
- copilul are o **afecțiune a unui organ** al corpului, care crește riscul de sângerare gravă (cum este **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului, **sângerare recentă la nivelul creierului**);
- copilul are o **boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare (coagulopatie hepatică);
- **copilul ia medicamente care împiedică coagularea sângelui** (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran sau heparină), cu excepția cazului în care este vorba despre schimbarea tratamentului anticoagulant, despre montarea unei linii venoase sau arteriale și copilul primește heparină pe această linie pentru a o menține deschisă sau dacă un tub este introdus în vasul de sânge (ablație prin cateter) pentru a trata bătaile neregulate ale inimii (aritmie).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul copilului, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a administra acest medicament dacă copilul are oricare dintre următoarele:

- un **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
 - **tulburări de sângerare**, inclusiv afecțiuni care rezultă în scăderea activității trombocitare;
 - **tensiune arterială foarte mare**, necontrolată prin tratament medical;
- o **boală de rinichi severă sau dacă copilul este dializat**;
- o **problemă la ficat sau antecedente de probleme la ficat**;
 - Acest medicament va fi utilizat cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției ficatului.
- **a avut un tub (cateter) sau i s-a făcut o injecție în coloana vertebrală** (pentru anestezie sau reducerea durerii), medicul copilului dumneavoastră vă va spune să administrați acest medicament la 5 ore sau mai mult după îndepărtarea cateterului;
- dacă copilul are o proteză la o **valvă a inimii**;
- dacă medicul copilului stabilește că acesta are tensiune arterială oscilantă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge din plămânii copilului.

Aveți grijă deosebită când utilizați Eliquis

- dacă știți că copilul are o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului copilului, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dacă copilul trebuie să fie supus unei intervenții chirurgicale sau unei proceduri care poate provoca sângerare, medicul copilului vă poate cere să opriți temporar administrarea acestui medicament, pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă nu sunteți sigur dacă o anumită procedură vă poate provoca o sângerare, discutați cu medicul copilului.

Copii și adolescenți

Eliquis granule ambalate în capsule care trebuie deschise se utilizează la copiii cu greutatea cuprinsă între 4 kg și 5 kg pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene. Nu există suficiente informații privind utilizarea sa la copii și adolescenți în alte indicații.

Eliquis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Unele medicamente pot crește efectele Eliquis, în timp ce altele pot scădea aceste efecte. Medicul copilului va decide dacă copilul va urma tratament cu Eliquis atunci când ia aceste medicamente și cât de atent trebuie să fie supravegheat copilul.

Următoarele medicamente pot crește efectele Eliquis și pot crește riscul de sângerare nedorită:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol, etc.);
- unele **medicamente antivirale pentru HIV / SIDA** (de exemplu ritonavir);
- alte **medicamente utilizate pentru reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină, etc.);
- **medicamente antiinflamatoare** sau **medicamente împotriva durerii** (de exemplu acid acetilsalicilic sau naproxen);
- **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau pentru probleme ale inimii** (de exemplu diltiazem);
- **medicamente antidepressive** denumite **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei** sau **inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei**.

Următoarele medicamente pot scădea capacitatea Eliquis de a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge:

- **medicamente pentru prevenirea epilepsiei sau a crizelor convulsive** (de exemplu fenitoină, etc.);
- **sunătoare** (un supliment din plante utilizat pentru tratamentul depresiei);
- **medicamente pentru tratamentul tuberculozei sau al altor infecții** (de exemplu rifampicină).

Sarcina și alăptarea

Dacă adolescenta este gravidă sau alăptează, credeți că ar putea fi gravidă sau intenționează să rămână gravidă, adresați-vă medicului adolescentei, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunosc efectele Eliquis asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut. Adolescenta nu trebuie să ia acest medicament dacă este gravidă. **Adresați-vă imediat medicului adolescentei** dacă aceasta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Adolescentele care au menstruație pot prezenta sângerări menstruale mai abundente cu Eliquis. Vă rugăm să-l contactați pe medicul copilului pentru orice întrebări.

Nu se cunoaște dacă Eliquis se elimină în laptele uman. Dacă adolescenta alăptează, cereți sfatul medicului adolescentei, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a-i administra acest medicament. Aceștia vă vor indica dacă este cazul ca adolescenta să nu mai alăpteze în timp ce ia Eliquis sau să oprească administrarea acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că Eliquis afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Eliquis conține sucroză

Dacă medicul copilului v-a atenționat că copilul are intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului copilului înainte de a-i administra acest medicament.

3. Cum să administrați Eliquis

Administrați întotdeauna copilului acest medicament exact așa cum v-a spus medicul copilului. Discutați cu medicul copilului, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doză

Încercați să administrați doza la aceeași oră în fiecare zi, pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Dacă copilul are dificultăți de înghițire, ați putea să îi administrați amestecul lichid printr-un tub de gastrostomie sau printr-un tub nazogastric. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de a administra Eliquis.

Deoarece doza de Eliquis este stabilită în funcție de greutatea corporală, este important să respectați vizitele programate la medic, deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei pe măsură ce greutatea se modifică. Acest lucru asigură faptul că copilul primește doza corectă de Eliquis. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza copilului atunci când este necesar. Mai jos este tabelul pe care îl va folosi medicul dumneavoastră. Nu ajustați dumneavoastră doza.

Tabelul 1: Doza recomandată pentru Eliquis la copii

	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
Greutatea corporală (kg)	Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
între 4 și <5	0,6 mg de două ori pe zi	1,2 mg	0,3 mg de două ori pe zi	0,6 mg
între 5 și <6	1 mg de două ori pe zi	2 mg	0,5 mg de două ori pe zi	1 mg
între 6 și <9	2 mg de două ori pe zi	4 mg	1 mg de două ori pe zi	2 mg
între 9 și <12	3 mg de două ori pe zi	6 mg	1,5 mg de două ori pe zi	3 mg
între 12 și <18	4 mg de două ori pe zi	8 mg	2 mg de două ori pe zi	4 mg
între 18 și <25	6 mg de două ori pe zi	12 mg	3 mg de două ori pe zi	6 mg
între 25 și <35	8 mg de două ori pe zi	16 mg	4 mg de două ori pe zi	8 mg
≥35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Vă rugăm să țineți sub observație copilul pentru a vă asigura că este administrată întreaga doză. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Dacă copilul scuipă doza sau o vomită:

- în decurs de 30 minute după ce a luat doza, repetați administrarea dozei
 - la mai mult de 30 de minute după ce a luat doza, nu repetați administrarea dozei.
- Continuați să administrați următoarea doză de Eliquis la următoarea oră programată. Contactați medicul dacă copilul scuipă în mod repetat doza sau vomită după administrarea Eliquis.

Medicul copilului ar putea modifica tratamentul anticoagulant după cum urmează:

- *Trecerea de la medicamente anticoagulante la Eliquis*
Oprăți administrarea medicamentelor anticoagulante. Începeți tratamentul cu Eliquis în momentul în care copilul ar fi trebuit să primească următoarea doză de medicament anticoagulant, apoi continuați în mod normal.
- *Trecerea de la tratamentul cu anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină) la Eliquis*
Oprăți administrarea medicamentului care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul copilului trebuie să facă analize ale sângelui și să vă indice când să începeți să îi dați copilului Eliquis.

Dacă ați administrat copilului mai mult Eliquis decât trebuie

Spuneți imediat medicului copilului dacă ați administrat copilului mai mult decât doza prescrisă din acest medicament. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, chiar dacă nu mai conține medicament.

Dacă administrați copilului mai mult Eliquis decât se recomandă, copilul poate avea un risc crescut de sângerare. Dacă apare sângerarea, pot fi necesare intervenții chirurgicale, transfuzii de sânge, sau alte tratamente care pot inversa activitatea anti-factor Xa.

Dacă uitați să îi dați copilului Eliquis

- Dacă copilul a omis doza de dimineață, administrați-o de îndată ce vă amintiți și aceasta poate fi administrată împreună cu doza de seară.
- O doză de seară omisă poate fi administrată numai în cursul aceleiași seri. Nu administrați două doze dimineața următoare, în schimb continuați să urmați schema de dozare de două ori pe zi așa cum v-a fost recomandat în ziua următoare.

Dacă copilul a omis mai mult de o doză de Eliquis, întrebați medicul copilului, farmacistul sau asistenta medicală ce trebuie să faceți.

Dacă copilul încetează să ia Eliquis:

Nu încetați să administrați acest medicament copilului fără a discuta mai întâi cu medicul copilului, deoarece riscul de a dezvolta un cheag de sânge ar putea fi mai mare dacă copilul întrerupe tratamentul prea devreme.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului copilului, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

- **Spuneți medicului copilului imediat** dacă observați oricare din aceste simptome;
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot provoca: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau gâtului și dificultăți de respirație. Următoarele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta cel mult de 1 din 10 persoane).

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse cunoscute pentru apixaban, utilizat pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în sânge, sunt enumerate mai jos. În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Eliquis au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost, în principal, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți au fost sângerările nazale și sângerările vaginale anormale.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Sângerare, incluzând:

- sângerare din vagin;
- sângerare din nas.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - sânge în urină;
 - vânătăi și umflături;
 - sângerare la nivelul intestinului sau rectului;
 - sânge roșu/roșu aprins în materiile fecale;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
- Cădere a părului;
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele copilului (care poate influența formarea cheagurilor);
- Greață (senzație de rău);
- Erupție trecătoare pe piele;
- Mâncărimi la nivelul pielii;

- Tensiune arterială mică care poate provoca copilului o stare de leșin sau accelerarea bătailor inimii;
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul abdomenului sau în spațiul situat în spatele cavității abdominale;
 - la nivelul stomacului;
 - la nivelul ochilor;
 - la nivelul gurii;
 - de la un hemoroid;
 - la nivelul gurii sau sânge în salivă atunci când tușește;
 - la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - la nivelul plămânilor;
 - la nivelul unui mușchi;
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*);
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii, sau la apariția de vânătăi.
- Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor gama glutamil transferazei (GGT);
 - teste care arată prezența sângelui în scaun sau în urină.
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eliquis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eliquis

- Substanța activă este apixaban. Fiecare capsulcare trebuie deschisă conține apixaban 0,15 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Granule: hipromeloză, sfere de zahăr (compuse din sirop de zahăr, amidon de porumb (E1450) și sucroză). Vezi pct. 2 „Eliquis conține sucroză”.

- Îveliș capsulă: gelatină (E441), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172)

Cum arată Eliquis și conținutul ambalajului

Granulele au un aspect alb până la aproape alb și sunt prezentate în recipiente care trebuie deschise (capsula nu trebuie înghițită întreagă).

Capsula are un corp transparent și un capac galben opac.

Eliquis este disponibil în flacoane, în interiorul unei cutii. Fiecare flacon conține 28 de capsule care trebuie deschise.

Card de avertizare al pacientului: informații de utilizare

În interiorul ambalajului de Eliquis veți găsi, alături de prospect, un Card de avertizare al pacientului sau este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să vă înmâneze un card similar.

Acest Card de avertizare al pacientului include informații care vă vor fi utile și avertizează alți medici că sunteți tratat cu Eliquis. **Trebuie să aveți întotdeauna acest card cu dumneavoastră.**

1. Luați cardul.
2. Separați partea cu limba dumneavoastră, după caz (marginile sunt perforate pentru a facilita ruperea).
3. Completați următoarele secțiuni sau cereți medicului dumneavoastră să facă acest lucru:
 - Nume:
 - Data nașterii:
 - Indicație:
 - Greutate corporală:
 - Doză:mg de două ori pe zi:
 - Numele medicului:
 - Numărul de telefon al medicului:
4. Împăturiți cardul și luați-l întotdeauna cu dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE ELIQUIS 0,15 MG GRANULE AMBALATE ÎN CAPSULE CARE TREBUIE DESCHISE

Informații importante:

- **Pentru mai multe informații despre Eliquis, consultați prospectul sau discutați cu medicul dumneavoastră.**
Metoda de presărare a granulelor din capsule care trebuie deschise pentru amestecarea conținutului Eliquis cu formula de lapte praf pentru sugari sau cu apă poate fi utilizată pentru copiii care nu pot înghiți granule sau comprimate filmate.
- **Pentru pacienții cu aport de lichide restricționat, volumul de formulă de lapte praf pentru sugari sau apă poate fi redus la cel puțin 2,5 ml.**

Pregătirea dozei folosind granule ambalate în capsule care trebuie deschise



CITIȚI URMĂTOARELE INSTRUCȚIUNI ÎNAINTE DE A PREGĂTI ȘI DE A ADMINISTRA O DOZĂ.

Veți avea nevoie de o cupă pentru medicamente, o seringă pentru administrare orală și o lingură mică (pentru amestecare) pentru a administra acest medicament. Puteți obține aceste consumabile de la o farmacie, dacă este necesar.

Metoda de amestecare LICHIDĂ a granulelor ambalate în capsule care trebuie deschise

☐ PASUL 1: Pregătiți consumabilele • Spălați-vă și uscați-vă mâinile. • Curățați și pregătiți suprafața de lucru plană. • Adunați consumabilele: ○ Capsulă care trebuie deschisă (verificați pe rețetă numărul de capsule de deschidere care trebuie utilizate pentru fiecare doză). ○ Seringă orală (pentru a administra medicamentul sugarului dumneavoastră) ○ Cupă pentru medicamente (pentru a amesteca medicamentul) ○ Lingură mică ○ Lichid pentru amestec (folosiți formulă de lapte praf pentru sugari sau apă).	Capsulă care trebuie deschisă  Lichid pentru amestec: folosiți formulă de lapte praf pentru sugari sau apă Lingură mică  Cupă pentru medicamente  Seringă orală 
☐ PASUL 2: Adăugați lichidul în cupa pentru medicamente • Adăugați aproximativ 5 ml (o linguriță) de lichid în cupa pentru medicamente.	

Avertizare: pentru a asigura o doză completă, NU puneți medicamentul într-un biberon pentru copii	
❑ PASUL 3: Loviți ușor capsula care trebuie deschisă • Țineți capsula care trebuie deschisă cu capătul colorat în sus. • Loviți ușor capătul transparent pentru a aduce medicamentul în capătul transparent.	
❑ PASUL 4: Deschideți capsula care trebuie deschisă - Presărați medicamentul în cupă • Țineți capsula care trebuie deschisă deasupra cupei pentru medicamente. • Răsuciți ambele capete ale capsulei care trebuie deschisă și desfaceți-o încet. • Presărați conținutul capsulei care trebuie deschisă în lichid. • Verificați jumătățile capsulei care trebuie deschisă pentru a vă asigura că sunt golite. • Aruncați jumătățile goale ale capsulei care trebuie deschisă.	
❑ PASUL 5: Amestecați • Țineți cupa pentru medicamente cu o mână. • Amestecați medicamentul în lichid folosind o lingură mică. • Continuați să amestecați până când medicamentul este dizolvat. Medicamentul trebuie să se dizolve rapid și lichidul va fi tulbure.	
❑ PASUL 6: Administrați medicamentul Acesta este un <u>proces în 2 părți</u> pentru a se asigura că se administrează medicamentul ÎN ÎNTREGIME. <u>Efectuați atât partea 1, cât și partea 2.</u> Partea 1: Trageți TOT amestecul lichid cu seringă pentru administrare orală și administrați tot medicamentul din seringă.	

APĂSAȚI pistonul		Trageți TOT amestecul lichid, astfel încât să nu rămână nicio cantitate de medicament în cupa de dozare	Administrați LENT și administrați tot medicamentul din seringă	
				
Partea 2: Repetați pentru a vă asigura că orice cantitate de medicament rămasă este administrată după cum urmează:				
Adăugați ÎNCĂ aproximativ 5 ml (o linguriță) de lichid în cupa pentru medicamente.	Amestecați UȘOR lichidul cu lingura mică	APĂSAȚI pistonul	Trageți TOT amestecul lichid, astfel încât să nu rămână nicio cantitate de medicament în cupa de dozare	Administrați LENT și administrați tot medicamentul din seringă
				
☐ PASUL 7: Spălați • Aruncați capsula goală care trebuie deschisă • Spălați exteriorul și interiorul seringii cu apă. • Spălați cupa pentru medicamente și lingura mică.				
Aveți grijă să administrați medicamentul imediat sau cel mai târziu în termen de 2 ore de la preparare.				

Prospect: Informații pentru utilizator

Eliquis 0,5 mg granulă drajefiată în plic

Eliquis 1,5 mg granule drajefiate în plic

Eliquis 2 mg granule drajefiate în plic
apixaban

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să administrați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră. Acest prospect a fost scris pentru pacienți („dumneavoastră”) și pentru părintele sau îngrijitorul care va administra acest medicament copilului.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Eliquis
3. Cum să administrați Eliquis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eliquis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eliquis și pentru ce se utilizează

Eliquis conține ca substanță activă apixaban și aparține unui grup de medicamente denumite anticoagulante. Acest medicament ajută la prevenirea formării de cheaguri de sânge prin blocarea Factorului Xa, care este o componentă importantă în coagularea sângelui.

Eliquis este utilizat la copii cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în vasele de sânge ale plămânilor.

Pentru doza recomandată în funcție de greutatea corporală, vezi pct. 3.

2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Eliquis

Nu administrați Eliquis dacă

- **copilul este alergic** la apixaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- **copilul prezintă sângerări în exces;**
- **copilul are o afecțiune a unui organ** al corpului, care crește riscul de sângerare gravă (cum este **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului, **sângerare recentă la nivelul creierului**);
- **copilul are o boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare (coagulopatie hepatică);
- **copilul ia medicamente care împiedică coagularea sângelui** (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran sau heparină), cu excepția cazului în care este vorba despre schimbarea tratamentului anticoagulant, despre montarea unei linii venoase sau arteriale și

copilul primește heparină pe această linie pentru a o menține deschisă sau dacă un tub este introdus în vasul de sânge (ablație prin cateter) pentru a trata bătaile neregulate ale inimii (aritmie).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul copilului, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a administra acest medicament dacă copilul are oricare dintre următoarele:

- un **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
 - **tulburări de sângerare**, inclusiv afecțiuni care rezultă în scăderea activității trombocitare;
 - **tensiune arterială foarte mare**, necontrolată prin tratament medical;
- **o boală de rinichi severă sau dacă copilul este dializat;**
- **o problemă la ficat sau antecedente de probleme la ficat;**
 - Acest medicament va fi utilizat cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției ficatului.
- **a avut un tub (cateter) sau i s-a făcut o injecție în coloana vertebrală** (pentru anestezie sau reducerea durerii), medicul copilului dumneavoastră vă va spune să administrați acest medicament la 5 ore sau mai mult după îndepărtarea cateterului;
- dacă copilul are o proteză la o **valvă a inimii**;
- dacă medicul copilului stabilește că acesta are tensiune arterială oscilantă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge din plămânii copilului.

Aveți grijă deosebită când utilizați Eliquis

- dacă știți că copilul are o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului copilului, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dacă copilul trebuie să fie supus unei intervenții chirurgicale sau unei proceduri care poate provoca sângerare, medicul copilului vă poate cere să opriți temporar administrarea acestui medicament, pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă nu sunteți sigur dacă o anumită procedură vă poate provoca o sângerare, discutați cu medicul copilului.

Copii și adolescenți

Eliquis granule drajefiate în plic se utilizează la copiii cu greutatea cuprinsă între 5 kg și mai puțin de 35 kg pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene. Nu există suficiente informații privind utilizarea sa la copii și adolescenți în alte indicații.

Eliquis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Unele medicamente pot crește efectele Eliquis, în timp ce altele pot scădea aceste efecte. Medicul copilului va decide dacă copilul va urma tratament cu Eliquis atunci când ia aceste medicamente și cât de atent trebuie să fie supravegheat copilul.

Următoarele medicamente pot crește efectele Eliquis și pot crește riscul de sângerare nedorită:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol, etc.);
- unele **medicamente antivirale pentru HIV / SIDA** (de exemplu ritonavir);
- alte **medicamente utilizate pentru reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină, etc.);
- **medicamente antiinflamatoare** sau **medicamente împotriva durerii** (de exemplu acid acetilsalicilic sau naproxen);
- **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau pentru probleme ale inimii** (de exemplu diltiazem);
- **medicamente antidepresive** denumite **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei** sau **inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei**.

Următoarele medicamente pot scădea capacitatea Eliquis de a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge:

- **medicamente pentru prevenirea epilepsiei sau a crizelor convulsive** (de exemplu fenitoină, etc.);
- **sunătoare** (un supliment din plante utilizat pentru tratamentul depresiei);
- **medicamente pentru tratamentul tuberculozei sau al altor infecții** (de exemplu rifampicină).

Sarcina și alăptarea

Dacă adolescenta este gravidă sau alăptează, credeți că ar putea fi gravidă sau intenționează să rămână gravidă, adresați-vă medicului adolescentei, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunosc efectele Eliquis asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut. Adolescenta nu trebuie să ia acest medicament dacă este gravidă. **Adresați-vă imediat medicului adolescentei** dacă aceasta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Adolescentele care au menstruație pot prezenta sângerări menstruale mai abundente cu Eliquis. Vă rugăm să contactați medicul copilului pentru orice întrebări.

Nu se cunoaște dacă Eliquis se elimină în laptele uman. Dacă adolescenta alăptează, cereți sfatul medicului adolescentei, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a-i administra acest medicament. Ei vă vor recomanda dacă este cazul ca adolescenta să nu mai alăpteze în timp ce ia Eliquis sau să oprească administrarea acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că Eliquis afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu

Dacă medicul copilului v-a atenționat că copilul are intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului copilului înainte de a-i administra acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per granulă drajefiată, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să administrați Eliquis

Administrați întotdeauna copilului acest medicament exact așa cum v-a spus medicul copilului. Discutați cu medicul copilului, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doză

Încercați să administrați doza la aceeași oră în fiecare zi, pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Dacă copilul are dificultăți de înghițire, ați putea să îi administrați amestecul lichid printr-un tub de gastrostomie sau printr-un tub nazogastric. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de a administra Eliquis.

Deoarece doza de Eliquis este în funcție de greutatea corporală, este important să respectați vizitele programate la medic, deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei pe măsură ce greutatea se modifică. Acest lucru asigură faptul că copilul primește doza corectă de Eliquis. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza copilului atunci când este necesar. Mai jos este tabelul pe care îl va folosi medicul dumneavoastră. Nu ajustați dumneavoastră doza.

Tabelul 1 Doza recomandată pentru Eliquis la copii

	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
Greutatea corporală (kg)	Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
între 4 și <5	0,6 mg de două ori pe zi	1,2 mg	0,3 mg de două ori pe zi	0,6 mg
între 5 și <6	1 mg de două ori pe zi	2 mg	0,5 mg de două ori pe zi	1 mg
între 6 și <9	2 mg de două ori pe zi	4 mg	1 mg de două ori pe zi	2 mg
între 9 și <12	3 mg de două ori pe zi	6 mg	1,5 mg de două ori pe zi	3 mg
între 12 și <18	4 mg de două ori pe zi	8 mg	2 mg de două ori pe zi	4 mg
între 18 și <25	6 mg de două ori pe zi	12 mg	3 mg de două ori pe zi	6 mg
între 25 și <35	8 mg de două ori pe zi	16 mg	4 mg de două ori pe zi	8 mg
≥35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Vă rugăm să țineți sub observație copilul pentru a vă asigura că este administrată întreaga doză. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Dacă copilul scuipă doza sau o vomită:

- în decurs de 30 minute după ce a luat doza, repetați administrarea dozei.
- la mai mult de 30 de minute după ce a luat doza, nu repetați administrarea dozei. Continuați să administrați următoarea doză de Eliquis la următoarea oră programată. Contactați medicul dacă copilul scuipă în mod repetat doza sau vomită după administrarea Eliquis.

Medicul copilului ar putea modifica tratamentul anticoagulant după cum urmează:

- *Trecerea de la medicamente anticoagulante la Eliquis*
Oprăți administrarea medicamentelor anticoagulante. Începeți tratamentul cu Eliquis în momentul în care copilul ar fi trebuit să primească următoarea doză de medicament anticoagulant, apoi continuați în mod normal.
- *Trecerea de la tratamentul cu anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină) la Eliquis*
Oprăți administrarea medicamentului care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul copilului trebuie să facă analize ale sângelui și să vă indice când să începeți să îi dați copilului Eliquis.

Dacă ați administrat copilului mai mult Eliquis decât trebuie

Spuneți imediat medicului copilului dacă ați administrat copilului mai mult decât doza prescrisă din acest medicament. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, chiar dacă nu mai conține medicament.

Dacă administrați copilului mai mult Eliquis decât se recomandă, copilul poate avea un risc crescut de sângerare. Dacă apare sângerarea, pot fi necesare intervenții chirurgicale, transfuzii de sânge, sau alte tratamente care pot inversa activitatea anti-factor Xa.

Dacă uitați să îi dați copilului Eliquis

- Dacă copilul a omis doza de dimineață, administrați-o de îndată ce vă amintiți și aceasta poate fi administrată împreună cu doza de seară.
- O doză de seară omisă poate fi administrată numai în cursul aceleiași seri. Nu administrați două doze dimineața următoare, în schimb continuați să urmați schema de dozare de două ori pe zi așa cum v-a fost recomandat în ziua următoare.

Dacă copilul a omis mai mult de o doză de Eliquis, întrebați medicul copilului, farmacistul sau asistenta medicală ce trebuie să faceți.

Dacă copilul încetează să ia Eliquis

Nu încetați să administrați acest medicament copilului fără a discuta mai întâi cu medicul copilului, deoarece riscul de a dezvolta un cheag de sânge ar putea fi mai mare dacă copilul întrerupe tratamentul prea devreme.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului copilului, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

- **Spuneți medicului copilului imediat** dacă observați oricare din aceste simptome;
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot provoca: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau gâtului și dificultăți de respirație. Următoarele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta cel mult de 1 din 10 persoane).

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse cunoscute pentru apixaban, utilizat pentru a trata cheagurile de sânge și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vene sau în sânge, sunt enumerate mai jos. În general, reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții tratați cu Eliquis au fost similare ca tip cu cele observate la adulți și au fost, în principal, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au fost observate mai des la copii și adolescenți au fost sângerările nazale și sângerările vaginale anormale.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Sângerare, incluzând:

- sângerare din vagin;
- sângerare din nas.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare, incluzând:
 - sângerare la nivelul gingiilor;
 - sânge în urină;
 - vânătăi și umflături;
 - sângerare la nivelul intestinului sau rectului;
 - sânge roșu/roșu aprins în materiile fecale;
 - sângerare apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare;
- Cădere a părului;
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare;
- Scădere a numărului de trombocite din sângele copilului (care poate influența formarea cheagurilor);
- Greață (senzație de rău);
- Erupecii trecătoare pe piele;
- Mâncărimi la nivelul pielii;

- Tensiune arterială mică care poate provoca copilului o stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii;
- Testele de sânge pot arăta:
 - funcționare anormală a ficatului;
 - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului;
 - o creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
 - la nivelul abdomenului sau în spațiul situat în spatele cavității abdominale;
 - la nivelul stomacului;
 - la nivelul ochilor;
 - la nivelul gurii;
 - de la un hemoroid;
 - la nivelul gurii sau sânge în salivă atunci când tușește;
 - la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale;
 - la nivelul plămânilor;
 - la nivelul unui mușchi;
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*);
- Inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate conduce la erupție trecătoare pe piele sau pete ca înțepătura de ac, plane, roșii, rotunde sub suprafața pielii, sau la apariția de vânătăi. Testele de sânge pot arăta:
 - o creștere a valorilor gama glutamil transferazei (GGT);
 - teste care arată prezența sângelui în scaun sau în urină;
- Sângerare la nivelul rinichiului, uneori cu prezența de sânge în urină, ceea ce duce la incapacitatea rinichilor de a funcționa corespunzător (nefropatie legată de anticoagulante).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eliquis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eliquis

- Substanța activă este apixaban. Fiecare plic conține apixaban 0,5 mg, 1,5 mg sau 2 mg.
- Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: **lactoză** (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu (E470b);
- Film: lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Eliquis conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu”), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină, oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Eliquis și conținutul ambalajului

Granule drajefiate de 0,5 mg, rotunde, de culoare roz, în plicuri de 0,5 mg, 1,5 mg și 2 mg

- Plic din folie de aluminiu conținând o granulă drajefiată de 0,5 mg
- Plic din folie de aluminiu conținând trei granule drajefiate de 0,5 mg
- Plic din folie de aluminiu conținând patru granule drajefiate de 0,5 mg

Fiecare cutie conține 28 de plicuri.

Card de avertizare al pacientului: informații de utilizare

În interiorul ambalajului de Eliquis veți găsi, alături de prospect, un Card de avertizare al pacientului sau este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să vă înmâneze un card similar.

Acest Card de avertizare al pacientului include informații care vor fi utile copilului și avertizează alți medici asupra faptului că copilul este tratat cu Eliquis. **Trebuie să aveți întotdeauna acest card cu dumneavoastră.**

1. Luați cardul.
2. Separați partea cu limba dumneavoastră, după caz (marginile sunt perforate pentru a facilita ruperea).
3. Completați următoarele secțiuni sau cereți medicului copilului să facă acest lucru:
 - Nume:
 - Data nașterii:
 - Indicație:
 - Greutate corporală:
 - Doză:mg de două ori pe zi
 - Numele medicului:
 - Numărul de telefon al medicului:
4. Împăturiți cardul și luați-l întotdeauna cu dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A GRANULELOR DRAJEFIATE DE ELIQUIS ÎN PLIC

Informații importante:

- Pentru mai multe informații despre Eliquis, consultați prospectul sau discutați cu medicul dumneavoastră.
- Pentru pacienții cu aport de lichide restricționat, volumul de formulă de lapte praf pentru sugari sau apă poate fi redus la cel puțin 2,5 ml.

Pregătirea dozei cu ajutorul plicurilor



CITIȚI URMĂTOARELE INSTRUCȚIUNI ÎNAINTE DE A PREGĂTI ȘI DE A ADMINISTRA O DOZĂ.

Există 2 moduri în care puteți amesteca și administra acest medicament:

- cu **LICHID**, utilizând o seringă pentru administrare orală, **sau**
- cu **ALIMENTE**, folosind un castronaș și o lingură.

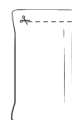
Veți avea nevoie de o cupă pentru medicamente și o seringă pentru administrare orală (amestecare în LICHID) **sau** o cupă și o lingură mică (amestecare în ALIMENTE) pentru a administra acest medicament. Puteți obține aceste consumabile de la o farmacie, dacă este necesar.

Metoda cu amestecare în LICHID pentru plicuri

☐ PASUL 1: Pregătiți consumabilele

- Spălați-vă și uscați-vă mâinile.
- Curățați și pregătiți suprafața de lucru plană.
- Adunați consumabilele:
 - Plicuri (verificați rețeta pentru a afla numărul de plicuri prescrise de medic pentru fiecare doză).
 - Seringă orală (pentru a administra medicamentul)
 - Cupă pentru medicamente (pentru a amesteca medicamentul)
 - Lingură mică (pentru a amesteca medicamentul)
 - Foarfeci mici (pentru a deschide plicul)
 - Lichid pentru amestec (folosiți formulă de lapte praf pentru sugari, apă sau suc de mere).

Plic



Lingură mică

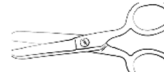


Cupă pentru medicamente



Seringă orală

Foarfeci mici



☐ PASUL 2: Adăugați lichidul în cupa pentru medicamente

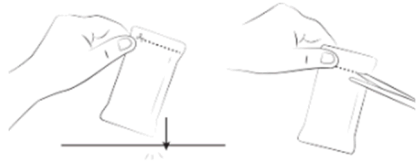
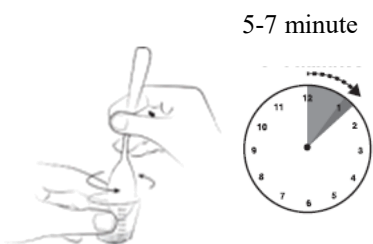
- Adăugați aproximativ 10 ml (2 lingurițe) de lichid în cupa pentru medicamente.

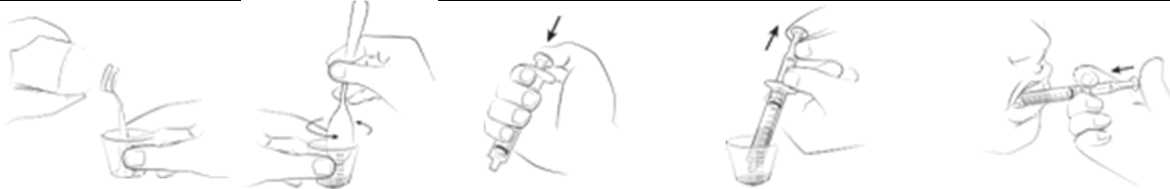
Avertizare: pentru a asigura o doză completă, NU puneți medicamentul într-un biberon pentru copii.



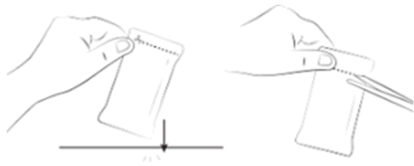
☐ PASUL 3: Loviți ușor plicul și deschideți-l

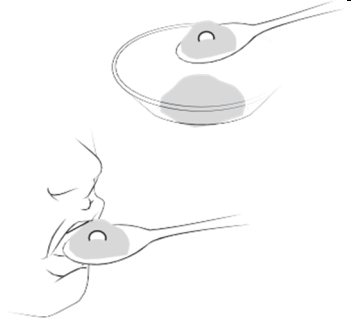
- Loviți ușor plicul pentru a muta granulele drajefiate / granulele drajefiate din interior în partea de jos.
- Tăiați plicul pe linia punctată pentru a-l deschide.

				
❑ PASUL 4: Goliți plicul • Goliți plicul, vărsând granula drajefiată / granulele drajefiate din interiorul acestuia în cupa pentru medicamente. • Treceți degetul peste plic pentru a îndepărta toate granulele drajefiate.				
❑ PASUL 5: Amestecați • Țineți cupa pentru medicamente cu o mână și, folosind o lingură mică, amestecați și zdrobiți medicamentul. • Amestecați până se dizolvă <u>complet</u>. Aceasta va dura 5-7 minute. Dizolvarea este importantă pentru a obține o doză corectă.				
❑ PASUL 6: Administrați medicamentul Acesta este un <u>proces în 2 părți</u> pentru a se asigura că se administrează medicamentul ÎN ÎNTREGIME. <u>Efectuați atât partea 1, cât și partea 2</u>				
Partea 1: Trageți TOT amestecul lichid cu seringă pentru administrare orală și administrați tot medicamentul din seringă.				
APĂSAȚI pistonul 	Trageți TOT amestecul lichid, astfel încât să nu rămână nicio cantitate de medicament în cupa de dozare 	Administrați LENT și administrați tot medicamentul din seringă 		
Partea 2: Repetăți pentru a vă asigura că orice cantitate de medicament rămasă este administrată după cum urmează:				
Adăugați ÎNCĂ aproximativ 5 ml (o linguriță) de lichid în cupa pentru medicamente.	Amestecați UȘOR lichidul cu lingura mică	APĂSAȚI pistonul	Trageți TOT amestecul lichid, astfel încât să nu rămână nicio cantitate de medicament în cupa de dozare	Administrați LENT și administrați tot medicamentul din seringă

	
❑ PASUL 7: Spălați • Aruncați plicul gol • Spălați exteriorul și interiorul seringii cu apă. • Spălați cupa pentru medicamente și lingura mică.	
Aveți grijă să administrați medicamentul imediat sau cel mai târziu în termen de 2 ore de la preparare.	

Metoda cu amestecare în ALIMENTE pentru plicuri

❑ PASUL 1: Pregătiți consumabilele • Spălați-vă și uscați-vă mâinile. • Curățați și pregătiți suprafața de lucru plană. • Adunați consumabilele: ○ Plicuri (verificați rețeta pentru a afla numărul de plicuri prescrise de medic pentru fiecare doză). ○ Castron mic (pentru amestecarea medicamentului) ○ Lingură mică (pentru amestecarea medicamentului) ○ Foarfeci mici (pentru deschiderea plicului) ○ Piure de mere	 Plic Lingură mică Foarfeci mici Piure de mere Castron mic
❑ PASUL 2: Pregătiți pentru amestecare • Adăugați aproximativ 1 lingură (15 ml) de aliment în castronul mic.	
❑ PASUL 3: Loviți ușor plicul și deschideți-l • Loviți ușor plicul pentru a muta granulele drajefiate din interior în partea de jos. • Tăiați plicul pe linia punctată pentru a-l deschide.	
❑ PASUL 4: Goliți plicul • Goliți plicul, vărsând granula drajefiată / granulele drajefiate din interiorul acestuia în castronul mic. • Treceți degetul peste plic pentru a îndepărta toate granulele drajefiate.	
❑ PASUL 5: Amestecați • Țineți castronașul cu o mână și, folosind o lingură mică, amestecați granula drajefiată în piureul de mere. Nu este nevoie ca granulele drajefiate să se dizolve în aliment.	

❑ PASUL 6: Administrați medicamentul • Administrați amestecul de alimente și medicament cu lingura mică. • Asigurați-vă că medicamentul și alimentul au fost administrate ÎN ÎNTREGIME, astfel încât să nu rămână medicament în castronul mic.	
❑ PASUL 7: Spălați • Aruncați plicul gol • Spălați cupa, castronul mic și lingura mică.	
Aveți grijă ca medicamentul să fie administrat imediat.	

Anexa IV

Concluzii științifice <și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață>

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru apixaban, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Nefropatie legată de anticoagulante (NLA): Având în vedere datele disponibile care includ 6 cazuri relevante de NLA, confirmate prin biopsie, indicând o posibilă asociere cu apixaban, un efect farmacologic de clasă (NLA este deja enumerată pentru alte AOAD, rivaroxaban și edoxaban), și o plauzibilitate fiziopatologică, PRAC consideră că o legătură de cauzalitate între apixaban și NLA este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC concluzionează că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin apixaban trebuie să fie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru apixaban, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin apixaban este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.